

**VOTO Nº 175/2022/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.916883/2022-36

Expediente nº **4581482/22-4**

Analisa a solicitação de excepcionalidade para isenção de controle de qualidade no Brasil para medicamento indicado para o tratamento de doença rara.

Área responsável: GG MED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

**1. Relatório**

Cuida-se da solicitação de excepcionalidade, realizada pela empresa Mawdsleys Pharmaceuticals do Brasil Ltda devidamente inscrita no CNPJ sob o número 19.501.429/0001-90, detentora da Autorização de Funcionamento nº 1.15.832-2, para isenção de controle de qualidade no Brasil para medicamento indicado para o tratamento de doença rara, o Leustatin (Cladribina 1 mg/mL) Solução Injetável.

O referido medicamento é indicado para tratamento de Leucemia de Células Pilosas (tricoleucemia) em atividade, sendo definida, clinicamente, por significativa anemia, neutropenia, trombocitopenia ou sintomas relacionados com a doença.

A Leucemia de Células Pilosas (tricoleucemia) é um subtipo de leucemia considerada doença rara<sup>[1]</sup> visto apresentar uma incidência de menor que 1 por 100.000 pessoas por ano, sendo que no Brasil para ser considerada doença aquela que afeta até sessenta e cinco pessoas em cada cem mil indivíduos. Não foi encontrada a epidemiologia dessa doença no Brasil mas estima-se que seja próxima a de outros países.

A leucemia de células pilosas é um tipo de câncer em que a medula óssea produz muitos linfócitos (um tipo de glóbulo branco). A leucemia pode afetar os glóbulos vermelhos, glóbulos brancos e plaquetas. A leucemia de células pilosas é um câncer do sangue e da medula óssea. A doença é chamada de leucemia de células pilosas porque as células de leucemia parecem "cabeludas" quando vistas ao microscópio. Sexo e idade podem afetar o risco de leucemia de células pilosas. Os linfócitos anormais também são chamados de células leucêmicas podem se acumular no sangue e na medula óssea o que pode causar infecção, anemia e sangramentos. Algumas das células leucêmicas podem se acumular no baço e fazer com que ele inche. Sinais e sintomas de leucemia de células pilosas incluem infecções, cansaço e dor abaixo das costelas.

O medicamento Leustatin é fabricado pela GlaxoSmithKline (GSK) localizada na Itália, e embalado na Cilag AG – Schaffhausen localizada na Suíça, ambas empresas certificadas pela ANVISA em Boas Práticas de Fabricação, sendo armazenado em temperatura refrigerada (2° - 8°C).

Importante informação fornecida pela empresa é que são importados apenas 5 a 6 lotes ao ano, sendo que a venda anual antes da venda do produto era em torno de 2.800 a 3.200 unidades.

	SKU	Total 2019	Total 2020	Total 2021	Total 2022
Private	2.127	2.079	1.980	2.749	333

Fonte: Johnson & Johnson

O Art. 14. § 5º da RDC 205/2017, que estabelece procedimento especial para o registro de novos medicamentos para doenças raras, prevê:

“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”.

Segundo a empresa, o Leustatin possui alto valor agregado e um baixo volume de venda e não seria economicamente viável para uma importadora de médio porte repetir o controle de qualidade no Brasil.

Uma vez que a RDC 205/17 fornece essa prerrogativa para medicamentos utilizados no tratamento de doença e que o medicamento Leustatin está enquadrado nessa categoria, a Mawdsleys Pharmaceuticals do Brasil Ltda solicita a excepcionalidade de isentar da repetição do controle de qualidade no Brasil.

Ademais, a empresa ressaltou que caso seja aceito a isenção do controle de qualidade, a empresa se compromete a realizar a qualificação do transporte e o monitoramento de temperatura.

## 2. **Análise**

Para esta análise foram solicitadas as manifestações da Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED/GGMED), Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança (GESEF/GGMED), bem como a manifestação da Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (GIMED/GGFIS).

A GQMED, por meio da NOTA TÉCNICA Nº 42/2022/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA, informou que a Resolução 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 Resolução 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. 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.

Apesar da empresa alegar que o Leustatin é um produto indicado ao tratamento de doença rara, seu registro não seguiu o rito de avaliação e enquadramento previsto pela Resolução RDC 205/2017 para essa categorização. O registro do produto em comento, assim

como outros casos assemelhados e sem excepcionalidades solicitadas/concedidas, foi pleiteado anteriormente à norma atual para doenças raras, sob a égide de normativas sanitárias vigentes à época.

A GQMED salientou ainda que é dever da empresa sucessora a ciência sobre a situação regulatório-sanitária dos produtos registrados pela empresa sucedida para a efetiva transferência de titularidade. Por fim, informou que o medicamento de fato parece ter comercialização baixa, típica de medicamentos indicados para doença rara, com base nos dados de quantidade de lotes importados enviados nos Históricos de Mudanças dos Produtos - HMPs expedientes 2275568/19-3 e 3317782/20-1, foram importadas cerca de 6.000 unidades do produto entre os anos de 2018 e 2020. Entretanto, foi concluído pela GQMED que essa indicação não confirma o enquadramento do produto na RDC 205/2017 e em uma perspectiva de benefício-risco e considerando o princípio da isonomia já aplicado a casos assemelhados existentes no mercado, a GQMED se manifesta CONTRÁRIA à isenção do controle de qualidade pela sucessora Mawdsleys Pharmaceuticals do Brasil Ltda. para o produto Leustatin (cladribina 1mg/mL - solução injetável).

A GESEF verificou, conforme a NOTA TÉCNICA Nº 32/2022/SEI/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA, que o medicamento biológico Lumoxiti (Moxetumomabe Pasudotox) foi registrado pela Anvisa para a mesma indicação, tendo sua avaliação priorizada de acordo com a RDC 205/2017, considerando a Leucemia de Células Pilosas (tricoleucemia), como doença rara. Contudo, a empresa solicitou o cancelamento do registro considerando a complexidade do produto e a **previsão de baixa demanda** baseada na sua experiência com Programa de Acesso Expandido no Brasil.

Acrescentou que foi possível verificar se esse medicamento foi considerado para tratamento de doença rara na FDA, conforme [informações contidas no sítio eletrônico da agência americana](#) (consulta realizada em 15/08/2022) e traduzido livremente, conforme abaixo:

*"A leucemia de células pilosas é um **câncer hematológico raro** e de crescimento lento, no qual a medula óssea produz muitas células B (linfócitos), um tipo de glóbulo branco que combate a infecção... À medida que o número de células de leucemia aumenta, são produzidos menos glóbulos brancos, glóbulos vermelhos e plaquetas saudáveis".*

Conforme informado pela empresa, esse medicamento não é mais comercializado na Europa, mas foi possível identificar sua classificação como medicamento órfão pela [EMA](#) (consulta realizada em 15/08/2022), conforme traduzido livremente abaixo:

*"A leucemia de células pilosas é rara, e o Lumoxiti foi designado um "**medicamento órfão**" (um medicamento usado em doenças raras) em 5 de dezembro de 2008."*

A agência europeia considerou que no momento da designação como medicamento órfão, a leucemia de células pilosas afetava menos de 1 em 10.000 pessoas na União Europeia, conforme informações em sua [página eletrônica](#), consultada em 15/08/2022.

Ao consultar a justificativa de priorização apresentada pela empresa para o medicamento Lumoxiti, foi possível verificar que foi considerada a mesma representação de 2% da leucemia de células pilosas em relação às demais leucemias.

Por meio de consulta à página eletrônica do [International Agency for Research on Cancer - WHO](#) realizada em 15/08/2022, foi possível verificar uma incidência de leucemia de 11396 casos no Brasil, no ano de 2020. Considerando que a leucemia de células pilosas representaria 2% de todos os casos de leucemia, teríamos uma incidência de cerca de 228 casos no Brasil em 2020. Segundo dados do [IBGE](#) (consultados em 15/08/2022), a estimativa da população residente no Brasil em 1º de julho de 2020 era de 211.755.692. Dessa forma, teríamos uma incidência de 0,1 casos por cem mil indivíduos, no ano de 2020. Esse valor

seria bem inferior ao critério estabelecido pela RDC 205/2017 de sessenta e cinco pessoas afetadas pela doença em cada cem mil indivíduos.

Assim, conforme os dados epidemiológicos levantados, a GESEF entendeu que a indicação clínica do medicamento Leustatin (Leucemia de Células Pilosas (tricoleucemia) em atividade) se enquadra na definição de doença rara, conforme critérios estabelecidos pela RDC 205/2017 (de até sessenta e cinco pessoas afetadas pela doença em cada cem mil indivíduos). Entretanto, considerando que existe outro medicamento com registro válido contendo o princípio ativo de Leustatin (cladribina), o produto não seria enquadrado no procedimento especial previsto pela RDC 205/2017, pois, conforme previsto no art. 2º da referida resolução, esta se aplica a novos medicamentos para doenças raras, sendo estes definidos como aquele com insumo farmacêutico ativo (IFA) inédito no país para a doença rara específica. Logo, considerando que a cladribina não é uma IFA inédito no país, o produto Leustatin não seria enquadrado no procedimento especial pela RDC 205/2017.

Diante dessas duas manifestações, a Gerência Geral de Medicamentos emitiu DESPACHO Nº 1021/2022/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA. Relembrou que o propósito da norma infralegal, a RDC 205/17, editada pela Anvisa é fomentar o acesso a medicamentos destinados a um grupo muito pequeno de pacientes acometidos de doenças raras e, conseqüentemente, são medicamentos que possuem um baixo volume de vendas. Portanto, a introdução de novos medicamentos no mercado brasileiro na vigência da RDC 205/2017, não deveria ter como consequência o desestímulo da manutenção dos medicamentos que já estivessem em comercialização antes da sua vigência. Esse cenário, se permitido, leva empresas com produtos para a mesma indicação a terem que se submeter a diferentes regras sanitárias.

A GGMED, s.m.j., entende que as condições oferecidas aos interessados em introduzir esses medicamentos no mercado brasileiro devem ser oferecidas, desde que atendidos todos os requisitos da RDC 205, de 2017, aos interessados em manter seus produtos em comercialização. Na verdade, o §5º do art. 14 da *novatio legis* acaba por inovar um procedimento não previsto antes, não havendo que se falar em retroação mas sim num pareamento de direitos, aliás, o que se procura com a incidência do parágrafo supracitado é balizar a igualdade no procedimento sanitário, desconsiderando a verticalidade que se criou com nova lei.

Nesse sentido, colaciono entendimento externado na ADI 494/DF, no voto do ex-Ministro do STF Moreira Alves, que citou os dizeres do autor francês Marcel Planiol, *in verbis*:

“... a lei é retroativa quando ela se volta para o passado, seja para apreciar as condições de legalidade de um ato, seja para modificar ou suprimir os efeitos de um direito já realizado. Fora daí, não há retroatividade, e a lei pode modificar os efeitos futuros de fatos ou atos anteriores, sem ser retroativa” - *Traité Élémentaire de Droit Civil, vol. I, 4ª ed., n. 243, pag. 95*

Não obstante, o art. 196 da Carta Magna consagra que a saúde é direito de todos e dever do Estado, garantindo mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação. Assim sendo, a GGMED concluiu, com vistas ao fio condutor da conduta administrativa, que é o interesse público, que sedimenta o presente entendimento, avocando também o princípio da finalidade, sinergicamente, uma vez que o ato da administração deve ser praticado visando à satisfação do interesse público.

A GGMED emitiu a NOTA TÉCNICA Nº 386/2022/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA e informou que em relação às Boas práticas de Fabricação foi verificado que a empresa Mawdsleys Pharmaceuticals do Brasil Ltda. não

apresentou documentação de avaliação de risco que suporte a presente análise da concessão da excepcionalidade. Adicionalmente, conforme informado pela empresa, a qualificação do transporte (validação da cadeia de transporte), bem como o monitoramento de temperatura ainda não foram realizados. Verifica-se também que a empresa não apresentou protocolos de estudos de qualificação para suporte da análise da presente excepcionalidade. Assim, considerando a ausência de documentação de suporte de avaliação de risco para a análise da excepcionalidade, a GIMED posiciona-se contrária à concessão da excepcionalidade.

Por fim, após pesquisa realizada no DATAVISA - Sistema de Produtos e Serviços sob Vigilância Sanitária, foi possível verificar somente outro registro válido do medicamento para o mesmo ativo clavibina, o Mavenclad, comprimido 10mg, com vencimento em 09/2029, indicado para o tratamento de doentes adultos com esclerose múltipla (EM) com surtos muito ativa, definida por características clínicas ou imagiológicas.

### 3. Voto

Por todo o exposto, em que pese as duas manifestações das áreas técnicas, GQMED e GIMED, contrárias à solicitação, considerando a confirmação realizada pela GESEF de que a indicação clínica do medicamento Leustatin (Leucemia de Células Pilosas (tricoleucemia) em atividade) se enquadra na definição de doença rara, conforme critérios estabelecidos pela RDC 205/2017, porém registrado em 1998, ou seja, anterior a esta RDC, e que a possibilidade de isenção da realização do controle de qualidade pelo importador está prevista nesta RDC para ampliar o acesso a medicamentos a esse pequeno número de pacientes, manifesto-me **FAVORÁVEL** ao pedido de excepcionalidade para isenção de controle de qualidade no Brasil para medicamento indicado para o tratamento de doença rara, o Leustatin (Cladribina 1 mg/mL) Solução Injetável, condicionada à realização da validação do transporte, bem como o monitoramento de temperatura durante o transporte dos medicamentos.

Solicito a inclusão na pauta do Circuito Deliberativo para decisão final da Diretoria Colegiada da Anvisa.

---

[1] Tadmor A., Aaron Polliack A. Epidemiology and environmental risk in hairy cell leukemia. Best Pract Res Clin Haematol 2015 Dec;28(4):175-9. PMID:26614895



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 01/09/2022, às 12:49, 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 **2016184** e o código CRC **BA46170F**.