

VOTO Nº 212/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.925110/2022-41

Expediente nº 4744699/22-7

Analisa a solicitação da empresa Gilead quanto à possibilidade de supressão do controle de qualidade no Brasil, por meio da aplicabilidade do art. 14, § 5º, da RDC 205/2017, para o medicamento Hepcludex (bulevirtida) a ser utilizado para tratamento de Hepatite Delta.

Área responsável: GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. **Relatório**

Cuida-se da solicitação de excepcionalidade, realizada pela empresa Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda, registrada no CNPJ 15.670.28810001-89, para supressão do controle de qualidade no Brasil por meio da aplicabilidade do art. 14, § 5º, da RDC 205/2017, para o medicamento Hepcludex (bulevirtida) a ser utilizado para tratamento de Hepatite Delta, cuja submissão do registro foi estimada para 2023.

A referida empresa relatou que após a realização da audiência nº 48164 com a Anvisa, em 13/05/2022, foi esclarecido que apesar da alegação de que o Hepcludex se enquadra nos critérios de doença rara estabelecidos pela RDC 205/2017, este não poderia atender a referida resolução uma vez que a empresa não atende aos prazos definidos na norma para a realização de reunião de pré-submissão e solicitação do registro (art. 18, inciso III da RDC 205/2017). Nessa mesma reunião a empresa indicou ainda que, para o controle de qualidade no Brasil, a quantidade de amostras necessárias para liberação e retenção seria de 252 frascos.

O medicamento Hepcludex (bulevirtida) é indicado para tratamento da infecção crônica pelo vírus da hepatite delta (HDV) no plasma (ou soro) em pacientes adultos positivos para HDV-RNA com doença hepática compensada. Segundo a empresa, o produto se enquadra nos critérios estabelecidos na RDC 205/2017, tendo em vista que: trata uma doença rara (sessenta e cinco pessoas em cada cem mil indivíduos) e uma condição séria debilitante; altera de forma clinicamente significativa a evolução da doença; e Visa uma necessidade médica não atendida. Entretanto, a Gilead informa que não submeterá o registro via RDC 205/2017 e, portanto, solicita por meio de excepcionalidade a supressão do controle de qualidade no Brasil, com a aplicabilidade do Art 14, § 5º da RDC 205/2017:

§ 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.

A Gilead ressalta que com a concessão da supressão do controle de qualidade no Brasil, será apresentada na submissão de registro toda documentação referente ao controle de qualidade pelo fabricante do medicamento, bem como o relatório sumário da

qualificação de operação do sistema de transporte, conforme preconiza a RDC 205/2017.

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 Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED)

A GQMED, por meio da NOTA TÉCNICA Nº 58/2022/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA, informou 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. Apesar da empresa alegar que o Hepcludex é um produto indicado ao tratamento de doença rara, este não pode ser enquadrado nos termos da RDC 205/2017 pelo fato da empresa não conseguir atender aos prazos definidos na norma para a realização de reunião de pré-submissão e solicitação do registro, conforme informado à GQMED e à GESEF na audiência 48164, realizada com a empresa em 13/05/2022. De todo modo, para tomada de decisão é importante avaliar se, do ponto de vista de eficácia e segurança, o produto seria relevante para a população, ou seja, se realmente se trata de produto com potencial para tratar doença rara e grave como afirma a empresa. 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. Assim, concluiu que caso o medicamento de fato possua indicação passível de enquadramento na RDC 205/2017 (ou seja, seja indicado para doença rara), entende-se que a concessão solicitada pela empresa parece ser razoável em uma relação benefício-risco, embora contrária à norma citada.

A GESEF verificou, conforme a NOTA TÉCNICA Nº 44/2022/SEI/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA, que de acordo com o [Relatório de Avaliação de Condição Órfã](#) publicado e disponibilizado na página eletrônica da EMA, o patrocinador propôs uma estimativa de 2,9 casos da doença na Europa com intervalos de confiança de 1,6 a 4,7 por 10.000 indivíduos que foi aceito pelo Comitê dos Medicamentos Órfãos (COMP). Segundo informações do último [boletim](#) disponibilizado pelo Ministério da Saúde, houve 70 casos confirmados de hepatite delta (HDV) no ano de 2020. A população brasileira no referido ano, de acordo com os dados de projeção da população do Brasil do [IBGE](#) seria de 211.755.692. Com isso, poderíamos considerar uma incidência de 0,03 casos em cada 100 mil indivíduos. Dessa forma, considerando dados nacionais ou internacionais, seria possível

o enquadramento como doença rara conforme definido pela RDC 205/2017 (aquela que afeta até sessenta e cinco pessoas em cada cem mil indivíduos). Ainda conforme informado pela empresa, de acordo com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções (2017), o tratamento para hepatite Delta consiste na administração simultânea de alfapeguinterferona 2a e um análogo de nucleos(t)ídeo durante 48 semanas, renovada por outras 48 semanas mediante avaliação clínica e laboratorial. A presença de sinais e sintomas que demonstram atividade da doença hepática e/ou exames de função hepática com elevação dos índices de AST/ALT justificam imediata renovação do tratamento por mais 48 semanas, totalizando 96 semanas de terapia combinada. Ao final da 48ª ou da 96ª semana, os pacientes deverão continuar apenas com os medicamentos de administração oral. Pacientes com contraindicação ao tratamento com alfapeguinterferona também podem recorrer à terapia realizada exclusivamente com análogos de nucleos(t)ídeos. A continuidade do tratamento não está condicionada à comprovação do HBV-DNA.

Também, a GESEF destacou que o nível de evidência para tratamento com Alfapeguinterferona e/ou tenofovir/entecavir, conforme classificação [GRADE](#) apresentado no PCDT (2017) é baixo (C) ou muito baixo (D).

i. Alfapeguinterferona e/ou tenofovir/entecavir: GRADE

Quadro 9. Classificação GRADE do tratamento com Alfapeguinterferona e/ou tenofovir/entecavir

Hepatite Delta		
Regime terapêutico	Tempo de tratamento	GRADE
Alfapeguinterferona 180 mcg/semana + tenofovir	48-96 semanas (tenofovir mantido por tempo indefinido)	1D
Alfapeguinterferona 180 mcg/semana + entecavir	48-96 semanas (entecavir mantido por tempo indefinido)	1C

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

Dessa forma, a GESEF afirmou que de fato há uma necessidade médica não atendida para uma doença grave e de importância no contexto de saúde pública.

A autorização concedida pela EMA baseou-se em dois ensaios clínicos fase 2 conforme conclusões sobre a eficácia clínica contidos no [Parecer Público do Hepcludex](#) e transcritos abaixo (tradução livre):

*"A avaliação da eficácia da bulevirtida é baseada em **dois pequenos estudos abertos de fase 2** com desenhos estatísticos limitados. Apesar disso, pode-se concluir que a dose de 2 mg de bulevirtida fornece atividade antiviral significativa. Há também um impacto nas taxas de normalização de ALT, que é um desfecho substituto aceito para benefício clínico na hepatite viral crônica, pois indica redução ou cessação da necroinflamação, que é a causa da progressão da fibrose. A dose de 2 mg não é ideal, a partir de uma eficácia perspectiva, mas pode ser aceitável se isso não representar um risco aumentado de desenvolvimento de resistência. O risco geral de desenvolvimento de resistência parece baixo. Atualmente, não há dados suficientes para apoiar um efeito sustentado da bulevirtida fora do tratamento em combinação com PEG-IFN".*

Dessa forma, analisando o parecer público da agência europeia, parece que a evidência da eficácia clínica do medicamento ainda é baseada em dados limitados o que justifica a autorização condicional do medicamento pela EMA.

De acordo com a RDC 200/2017, artigo 27 e seu parágrafo único:

*A empresa poderá apresentar, excepcionalmente, o relatório de ensaios clínicos contendo estudos de fase II concluídos e **estudos de fase III iniciados** com vistas a requerer o registro de medicamento novo destinado à prevenção ou tratamento de doenças de grave ameaça à vida ou altamente debilitantes, desde que seja demonstrada para ambos os casos como necessidade médica não atendida*

Parágrafo único. Em casos específicos nos quais os estudos de fase III não sejam aplicáveis e os estudos de fase II sejam suficientes para comprovação da eficácia e segurança do medicamento, a empresa poderá submeter o pedido de registro após a conclusão dos estudos de fase II.

No parecer da EMA e na carta da empresa não há informações quanto a realização de possíveis estudos clínicos fase 3. A GESEF entende a importância em termos de saúde pública da doença, sua raridade e, portanto, dificuldades para a condução de estudos clínicos com medicamentos indicados ao seu tratamento. Porém, ressalta que os dados apresentados no parecer da EMA para a avaliação de eficácia e segurança parecem ser limitados, necessitando, portanto, de uma discussão mais aprofundada com a Anvisa quando da submissão do registro, uma vez que seria concedido um registro e não uma aprovação condicional, como no caso da agência europeia.

Assim, considerando os dados apresentados pela empresa, dados públicos sobre o medicamento Hepcludex disponíveis na página eletrônica da agência europeia e os dados epidemiológicos e fisiopatológicos da Hepatite Delta, a GESEF entende que seria passível o enquadramento da petição de registro nos critérios de doença rara, definidos na RDC 205/2017. Contudo, cabe destacar que os dados de eficácia e segurança publicizados para o medicamento Hepcludex parecem ser limitados para o contexto de concessão de um registro, tendo contudo uma importância em termos da avaliação benefício/risco para uma autorização condicional. Dessa forma, a área técnica recomenda fortemente que o programa de desenvolvimento clínico seja amplamente discutido com a Anvisa quando da submissão do registro em 2023.

Diante dessas duas manifestações, a Gerência Geral de Medicamentos emitiu a NOTA TÉCNICA Nº 242/2022/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA o qual concluiu que a submissão de registro do medicamento Hepcludex seria passível de enquadramento nos critérios de doença rara, definidos na RDC 205/2017. Assim, mesmo que o registro seja submetido de acordo com os critérios ordinários previstos pela RDC nº 200/2017, a concessão solicitada pela empresa de supressão do controle de qualidade no Brasil por meio da aplicabilidade do art. 14, § 5º, da RDC 205/2017 parece ser razoável em uma relação benefício-risco. Reforçou também que, os dados públicos de eficácia e segurança para o medicamento Hepcludex parecem ser limitados para o contexto de concessão de um registro nos termos da RDC nº 200/2017, de modo que recomenda-se fortemente que o programa de desenvolvimento clínico seja amplamente discutido com a Anvisa quando da submissão do registro estimada para 2023. Por fim, recomendou que, mediante dispensa da realização de controle de qualidade no Brasil que seja solicitado em substituição ao controle de qualidade a apresentação de dados de qualificação de transporte, assim como ocorre para produtos enquadrados na RDC 205/2017.

3. Voto

Por todo o exposto, considerando a confirmação realizada pela GESEF de que a indicação clínica do medicamento Hepcludex (bulevirtida) seria passível o enquadramento da petição de registro nos critérios de doença rara, definidos na RDC 205/2017, 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 (infecção crônica pelo vírus da hepatite delta no plasma ou soro em pacientes adultos positivos para HDV-RNA com doença hepática compensada) condicionada à realização da validação do transporte, bem como o monitoramento de temperatura durante o transporte dos medicamentos.

Ademais, após pesquisa no sítio do EMA foi possível verificar, no Sumário das características do produto, os seguintes fabricantes para o medicamento "HEPCLUDEX 2 mg powder for solution for injection" (https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/hepcludex-epar-product-information_en.pdf):

Manufacturer

LYOCONTRACT GmbH

Pulverwiese 1

38871 Ilsenburg Germany

or

Gilead Sciences Ireland UC

IDA Business and Technology Park

Carrigtohill Co. Cork Ireland

Deste modo, a empresa Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda deve estar ciente de que as plantas em que o medicamento será produzido deve possuir certificação de boas práticas de fabricação.

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



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 28/09/2022, às 13:23, 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 **2071458** e o código CRC **09A62413**.