

VOTO Nº 218/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.913433/2023-72

Expediente nº 0478048/23-8

Analisa a solicitação de isenção do controle de qualidade realizado pelo importador para o medicamento TRIKAFTA, forma farmacêutica grânulos

Área responsável: GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de carta protocolada pela Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda., com solicitação de isenção do controle de qualidade realizado pelo importador para o medicamento TRIKAFTA, forma farmacêutica grânulos.

TRIKAFTA é um medicamento destinado ao tratamento de fibrose cística (FC), uma doença rara, genética e potencialmente fatal, para pacientes acima de 2 anos que tenham pelo menos uma mutação F508del no gene regulador de condutância transmembrana da fibrose cística (CFTR).

O registro do medicamento TRIKAFTA, na forma farmacêutica de comprimidos revestidos, foi aprovado pela Agência no dia 02/03/2022, para a mesma indicação supracitada para pacientes acima de 6 anos (Processo nº 25351.254526/2021-91).

A empresa submeterá em breve o pedido de Registro de Forma Farmacêutica Nova no País para o medicamento, na forma farmacêutica granulada, para atender a população infantil de 2 a 5 anos de idade. Atualmente há cerca de 350 pacientes diagnosticados com fibrose cística, os quais se beneficiarão com a nova forma farmacêutica.

O pedido de registro está planejado para ser submetido em Junho/2023, sob o enquadramento na categoria

prioritária de acordo com o Art. 32, itens 1 e 11 da RDC nº 204/2017.

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 negligenciado, emergente ou reemergente, emergências em saúde pública ou condições sérias debilitantes, nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível ou quando apresentar uma melhora significativa de segurança, eficácia ou adesão ao tratamento;

II - medicamento novo, nova forma farmacêutica, nova indicação terapêutica ou nova concentração destinados à população pediátrica;

A empresa esclarece que o registro do TRIKAFTA na forma farmacêutica comprimidos revestidos (Processo nº 025351.254526/2021-91) já é isenta do controle de qualidade local. Vale ressaltar que apesar de não ter sido possível a sua submissão de acordo com os prazos preconizados pela RDC 205/2017, a supressão do controle de qualidade local foi aprovada pela Diretoria Colegiada da Anvisa (VOTO No. 97/2021/SEI/DIRE2/ANVISA 1471341) por se tratar de um medicamento destinado ao tratamento de uma doença rara, bem como por cumprir os requisitos da RDC 205/2017 — Art 14 - § 5.

A Requerente possui 3 medicamentos (ORKAMBI, KALYDECO e SYMDEKO) registrados nessa Agência que possuem a isenção do controle de qualidade local, concedida pela Resolução — RDC nº 205 de 2017, e que TRIKAFTA grânulos não pode se beneficiar dessa via de submissão devido ao limitante prazo para submissão do pedido de registro estabelecido em tal regulamentação. Ressaltou-se que pleito similar foi realizado para os medicamentos ORKAMBI grânulos (Processo nº 25351.565507/2019-73) e KALYDECO grânulos (Processo nº 25351.050887/2022-41, em fase final de revisão), os quais também se referiam à uma extensão de linha e, para o registro do medicamento novo TRIKAFTA (Processo nº 25351.254526/2021-91). Todos os pleitos foram definidos pela Diretoria.

A seguinte sustentação técnica foi apresentada:

Estabilidade: TRIKAFTA apresenta 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. Juntamente com os

estudos clássicos de longa duração e acelerado, foi conduzido um estudo específico 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 a temperaturas de 50°C e 60°C por 14 dias, e submetidos a três ciclos de -20°C por até 2 dias seguidos de 2 ciclos de 2 dias a 405°C/75% de umidade relativa, sendo analisados posteriormente, com resultados dentro das especificações em relação aos produtos de degradação, dosagem, umidade e demais atributos de qualidade.

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.

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.

Queixa técnica: Uma avaliação das reclamações de mercado em relação à queixa-técnica dos produtos já registrados e importados pela Vertex Brasil 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.

Este é o relatório.

2. **Análise**

A fim de contribuir com a análise deste pedido, foi solicitada a manifestação da Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED) e da Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (GIMED/GGFIS).

A GQMED, por meio da Nota Técnica 21 (2365255), reforçou que a RDC nº 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 nº 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 TRIKAFTA grânulos é um produto indicado ao tratamento de doença rara, além de não cumprir os prazos e procedimentos previstos no art. 18 da RDC nº 205/2017, este não pode ser enquadrado nos termos da norma de doenças raras por não possuir IFAs inéditos no Brasil, conforme definido pelo inciso III do artigo 1º da norma:

*Art. 1º Fica aprovado o procedimento especial para:
(...)*

III - registro sanitário de novos medicamentos para doenças raras. (grifo nosso)

Dessa forma, em tese, a ele não acabaria o benefício de isenção de provas de controle de qualidade do importador.

A Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda. propõe solicitar o pedido de registro sob o enquadramento na categoria prioritária de acordo com o art. 32, itens I e II da RDC nº 204/2017.

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 negligenciado, emergente ou reemergente, emergências em saúde pública ou condições sérias debilitantes, nas situações em que não houver alternativa terapêutica disponível ou quando apresentar uma melhora significativa de

segurança, eficácia ou adesão ao tratamento;

II - medicamento novo, nova forma farmacêutica, nova indicação terapêutica ou nova concentração destinados à população pediátrica;

Do ponto de vista de eficácia e segurança, o TRIKAFTA já foi enquadrado na RDC nº 205/2017, conforme DESPACHO Nº 64/2021/SEI/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA.

Do ponto de vista da qualidade, tem-se que a norma de doenças raras 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.

Na hipótese em comento, mesmo não sendo mais a associação dos IFAs elexacaftor e tezacaftor passível de enquadramento na RDC nº 205/2017, a isenção do controle de qualidade do importador já foi concedida a extensões de linha (nova forma farmacêutica) de outros produtos da empresa (ORKAMBI e KALYDECO). Assim, a GQMED concluiu que considerando as decisões anteriores da DICOL para extensões de linha (nova forma farmacêutica) dos produtos ORKAMBI e KALYDECO da Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda., entende-se que seja razoável a concessão solicitada pela empresa para a isenção do controle de qualidade do importador do TRIKAFTA grânulos pela categoria prioritária da RDC nº 204/2017. No entanto, recomendou também que a qualificação de operação do sistema de transporte em substituição ao controle de qualidade do importador seja apresentada como ocorre para produtos destinados a doenças raras e enquadrados pela RDC nº 205/2017.

A GIMED emitiu a Nota Técnica 169 (2369312) concluindo que apesar dos testes relatados pela empresa não terem sido encaminhados como documentos para análise técnica desta GIMED, e considerando as decisões anteriores da DICOL para extensões de linha (nova forma farmacêutica) dos produtos ORKAMBI e KALYDECO da Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda. a GIMED entende que a excepcionalidade se justifica, considerando medicamento único no mercado com os princípios ativos: IVACAFTOR; TEZACAFTOR; ELEXACAFTOR. Por fim, ratificaram ainda a recomendação elucidada pela GQMED no que tange à apresentação da qualificação de operação do sistema de

transporte, como ocorre para produtos destinados a doenças raras e enquadrados pela RDC nº 205/2017.

É notório que o portfólio significativo da empresa Vertex para o tratamento de doenças raras e que comprovaram ação na prevenção da progressão da doença, impactando diretamente na melhora da qualidade de vida dos pacientes. Deste modo, nesta análise, é importante ressaltar o debate sobre o acesso a este portfólio e os preços praticados, em especial ao medicamento Trikafta em debate.

Recentemente foi divulgada notícia de que o *Instituto Unidos pela Vida* havia publicado carta aberta endereçada à empresa Vertex Therapeutics para solicitar maior empenho desta empresa nas negociações sobre o preço do medicamento Trikafta proposto à Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS. O parecer da CONITEC para a sua incorporação no SUS foi desfavorável, sob a justificativa do preço proposto pelo fabricante. [\[1\]](#)

Por meio do SUS, o Ministério da Saúde fornece medicamentos de alto custo para o tratamento de doenças incomuns. Geralmente, os pacientes não têm condições financeiras para comprar tais medicamentos. Com a indicação para o devido tratamento requer o uso de 13 caixas/ano ao custo proposto de R\$ 49.058/caixa, ou seja, serão R\$ 637.745 dedicados a cada paciente anualmente e ao longo da sua vida. Embora a Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) tenha aprovado o valor máximo por caixa de R\$ 68.321,11 e a empresa proposto um desconto, este foi considerado insuficiente, havendo margem para apresentar um preço menos agressivo de forma a viabilizar o tratamento pelo SUS.

Deste modo, esta Agência, alinhada a sua missão institucional de promover a proteger a saúde da população, além do compromisso de ampliar o acesso a medicamentos seguros, eficazes e com qualidade para que os pacientes possam realizar seus tratamentos concedeu excepcionalidades para a Vertex Therapeutics. Tem-se ciência dos custos em se manter um laboratório de Controle de Qualidade ativo e seguindo as Boas Práticas de Fabricação. A requerente possui 3 medicamentos (ORKAMBI, KALYDECO e SYMDEKO) registrados nessa Agência que possuem a isenção do controle de qualidade local, concedida pela Resolução — RDC nº 205 de 2017, e o medicamento TRIKAFTA comprimidos revestidos. A isenção do controle de

qualidade local estendida para a forma farmacêutica grânulos foi estendida para o ORKAMBI e KALYDECO uma vez que tínhamos o entendimento que 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 do medicamento à população, com a urgência requerida para a situação de doenças raras.

Por outro lado, a expectativa do SUS, incluindo a Anvisa, é equacionar esta relação, traduzida na disponibilização dos medicamentos aos pacientes necessitados para que haja sim a prevenção da progressão da doença e melhoraria da qualidade de vida.

Neste sentido, cabe ressaltar neste documento o compromisso da empresa em abrir espaço para negociação com a CONITEC, e que os anseios dos pacientes diagnosticados com fibrose cística possam ser atendidos.

3. **Voto**

Assim, diante do exposto, considerando:

- a importância do medicamento Trikafta®;
- o registro aprovado por esta Agência em 02/03/2022, na forma farmacêutica de comprimidos revestidos;
- sua indicação nesta forma farmacêutica para uso pediátrico;
- a extensão da aprovação de excepcionalidade para dispensa de controle de qualidade local do medicamento Orkambi Grânulos (Extrato de Deliberação da Dicol SGCOL 1879262) e Kalydeco Grânulos (Extrato de Deliberação da Dicol SGCOL 1879262);

a aprovação de excepcionalidade para dispensa de controle de qualidade local do medicamento Trikafta® já concedida para a forma farmacêutica de comprimidos revestidos (Extrato de Deliberação da Dicol SGCOL 1523940), manifesto-me **FAVORÁVEL** a esta excepcionalidade para dispensa de controle de qualidade do medicamento Trikafta® forma farmacêutica grânulos em território nacional, **condicionada a apresentação no pedido de registro, do certificado de análise 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 do fabricante até o armazém da importadora, em conformidade com a Resolução RDC nº 205, de 2017.

Solicito inclusão deste voto em Circuito Deliberativo para Decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da Anvisa.

[1] <https://unidospelavida.org.br/carta-aberta-upv-trikafta/>



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 07/08/2023, às 11:20, 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 **2379346** e o código CRC **EC6FFF8D**.

Referência: Processo nº 25351.913433/2023-72

SEI nº 2379346