

VOTO Nº 242/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo SEI nº 25351.900029/2023-39

Processo Datavisa nº 25351.688245/2020-58

Expediente nº 0016622/23-5

Analisa recurso administrativo interposto sob o expediente no 0016622/23-5 pela empresa GMP-ORPHAN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA contra decisão da Gerência-Geral de Recursos (GGREC) sobre o registro do medicamento novo CUPRIOR.

Posição da relatora: CONHECER e DAR PROVIMENTO.

Área responsável: CRES1/GGREC

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de análise de recurso administrativo interposto pela GMP-ORPHAN FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA, referente à petição de Registro de Medicamento Novo CUPRIOR (tetracloridrato de trientina - TETA 4HCL), em face da decisão proferida em 2ª instância pela Gerência-Geral de Recursos (GGREC) na 33ª Sessão de Julgamento Ordinária (SJO), realizada em 06 de dezembro de 2022, na qual foi decidido, por unanimidade, CONHECER DO RECURSO E NEGAR-LHE PROVIMENTO, acompanhando a posição do relator descrita no Voto nº 90/2022 - CRES1/GGREC/GADIP/ANVISA, conforme ARESTO nº 1.537, de 06/12/2022, publicado em 07/12/2022.

A empresa havia protocolado pedido de registro para

o medicamento novo CUPRIOR em 17/12/2020, mas a petição foi indeferida por não ter sido possível concluir sobre a análise de benefício-risco para o referido medicamento, uma vez que a segurança e a eficácia do novo medicamento pleiteado não haviam sido devidamente demonstradas.

O medicamento CUPRIOR é utilizado para tratar a Doença de Wilson (também chamada de degeneração hepatolenticular), doença hereditária que impede o corpo de remover o cobre do fígado para o intestino, causando sintomas neurológicos e hepáticos graves. A avaliação técnica da Anvisa foi realizada com base na RDC 200/17 (vigente à época). Contudo, o medicamento teve uma avaliação prioritária conforme RDC 205/17, que estabelece procedimento especial para anuência de ensaios clínicos, certificação de boas práticas de fabricação e registro de novos medicamentos para tratamento, diagnóstico ou prevenção de doenças raras.

Durante a análise do processo, foram exaradas duas exigências técnicas à empresa (expedientes nº 1108211/21-9 de 22/03/2021, e nº 3434403/21-9, de 31/08/2021), cujo cumprimento das exigências, por meio dos expedientes nº 3017928/21-7, de 02/08/2021, e nº 3959661/21-5, de 07/10/2021, não foi suficiente para a aprovação do produto, o que culminou com a publicação da Resolução-RE nº 103, de 13/01/2022, DOU nº 11, de 17/01/2022, com o indeferimento da petição de registro.

A empresa solicitou cópia integral do processo em 04/02/2022, para subsídio de recurso, o qual foi interposto em 16/02/2022, por meio do expediente nº 0563594/22-5.

Após a não retratação da área técnica e da negativa de provimento pela GGREC em segunda instância, a empresa pleiteou recurso por entender que a decisão merece ser reformada, no sentido de conceder o registro sanitário do medicamento CUPRIOR ou, alternativamente, devolver o processo à análise técnica, via imposição de nova exigência técnica, destacando detalhadamente os fundamentos técnicos e legais que a documentação submetida pela Requerente descumpra, para que então possa apresentar seus argumentos e fundamentos.

Considerando a não retratação pela GGREC, o recurso administrativo interposto quanto à decisão de segunda instância foi encaminhado à Diretoria Colegiada (DICOL), para deliberação em última instância, dado que foram atendidos todos os

pressupostos de admissibilidade do recurso, conforme disposto no Despacho de Não Retratação nº 92/2023-GGREC/GADIP/ANVISA.

2. **Análise**

2.1 Das alegações da recorrente

A empresa apresentou sua defesa recursal em dois blocos de argumentos, sendo um relacionado à sua atuação na pesquisa e desenvolvimento de terapias inovadoras para tratar doenças ultrarraras, em específico ao caso do medicamento CUPRIOR, para tratar a Doença de Wilson; e o outro bloco sobre os aspectos do Direito e das Razões Técnico-Científicas para a reforma da Decisão.

Em síntese, foram expostos os seguintes argumentos:

No primeiro bloco, a GMP ORPHAN falou sobre a sua atuação e dedicação à pesquisa e desenvolvimento de terapias inovadoras para tratar doenças ultrarraras, com o objetivo de oferecer tratamentos de alta qualidade por meio de apoio de uma rede global de especialistas, incluindo cientistas, instituições acadêmicas e empresas com tecnologias inovadoras. Apresentou que o medicamento CUPRIOR, à base de tetracloridrato de trientina, é utilizado para tratar a Doença de Wilson, doença hereditária que impede o corpo de remover o cobre do fígado para o intestino, causando sintomas neurológicos e hepáticos graves. A principal função do medicamento CUPRIOR é eliminar o excesso de cobre do corpo, formando um complexo estável que é excretado pela urina, além de ser uma alternativa para pacientes alérgicos à penicilamina. Ponderou que a Doença de Wilson afeta cerca de 1 a cada 30 mil pessoas globalmente e que os tratamentos disponíveis incluem procedimentos cirúrgicos, medicamentos quelantes e o medicamento WILLENTINE®. Contudo, tais alternativas trazem risco e desvantagens, pois os procedimentos cirúrgicos são arriscados e usados como último recurso, com implicações financeiras para o sistema de saúde; o tratamento com medicamentos quelantes têm efeitos adversos significativos e não são ideais para todos os casos; e em relação ao medicamento WILLENTINE®, o CUPRIOR tem vantagem logística relevante, pois não requer refrigeração, reduzindo custos de armazenamento e distribuição, e ainda facilita a administração e controle da dosagem.

No segundo bloco de argumentos, a GMP ORPHAN

contesta a análise da Anvisa quanto à alegação de baixa qualidade dos estudos apresentados pela empresa, que, segundo ela, se tratou de uma alegação genérica e subjetiva que resulta em cenário de insegurança e opacidade regulatória, na medida em que impede com que haja efetiva e evidenciável atendimento de pontos controversos.

Adicionou a informação de que a European Medicines Agency (“EMA”) concedeu o registro ao CUPRIOR tendo por base, exclusivamente, os Estudos Científicos (TRIUMPH 1 e TRIUMPH 2) no quesito de estudos farmacocinéticos. Por isso, entende como controversa e subjetiva a determinação de que a qualidade de dados seja baixa, na medida em que tal substrato científico consubstanciou pedido de registro sanitário à agência europeia e, também, na americana.

Neste ponto, trouxe considerações sobre a garantia da livre iniciativa e do dever da Administração Pública de “evitar o abuso do poder regulatório de maneira a, indevidamente (...) III - exigir especificação técnica que não seja necessária para atingir o fim desejado” (art. 4º, III, Lei 13.847/19).

Aliada a esta questão, a empresa trouxe que a ausência de razões para classificar os estudos científicos como sendo de baixa qualidade, e a impossibilidade de identificação da base ou fundamento da decisão da Anvisa, ferem os princípios constitucionais e administrativos do contraditório e da ampla defesa (art. 2º da Lei 9.784/99).

Entende, ainda, ter havido violação aos princípios da razoabilidade e proporcionalidade, previstos no art. 2º da Lei 9.784/99, uma vez que o pedido do registro do medicamento CUPRIOR foi realizado no âmbito da RDC 205/17, que dispõe sobre procedimentos específicos envolvendo medicamentos destinados para doenças (ultra)raras, e da possibilidade de concessão de registro com base em estudos ainda em fase de desenvolvimento e da elaboração de termo de compromisso, por exemplo.

Argumenta, também, sobre a falta de observância da RDC 205/17, em que a ANVISA teria sublimado mecanismos e procedimentos específicos de doenças raras, criados pela própria agência para beneficiar os pacientes, o que dá origem à insegurança jurídica.

Por fim, manifestou ter havido violação do princípio da eficiência, previsto no art. 2º da Lei 9.784/99, que traduz à

Administração Pública desempenhar suas atividades, incluindo análises a pedidos de administrados, com presteza, perfeição e rendimento funcional. O princípio exige resultado positivo ao serviço público e satisfatório atendimento às necessidades da comunidade e de seus membros.

Já quanto aos aspectos Técnico-Científicas em específico, a GMP ORPHAN apresentou argumentos com a finalidade de combater cada um dos motivos elencados para o indeferimento do registro do CUPRIOR, sintetizados aqui nos seguintes pontos:

1. Validade do centro que conduziu os Estudos Científicos TRIUMPH 1 e TRIUMPH 2;
2. Diferenças no teor entre os medicamentos teste e referência para os Estudos Científicos TRIUMPH 1 e TRIUMPH 2;
3. Fator de correção do Estudo Científico (TRIUMPH 1), e
4. Estabilidade de analito e Pis para TETA dos Estudos TRIUMPH 1 e TRIUMPH

Em apertada síntese, sobre tais pontos, a empresa ponderou que o fundamento da decisão quanto ao centro que conduziu os estudos científicos estava baseado em norma já revogada quando a decisão foi proferida (RDC 56/14 revogada pela RDC 620/22). Além do mais, o centro dos Estudos Científicos (TRIUMPH 1 e TIRUMPH 2) deveriam ter sido considerados válidos e reconhecidos pela Anvisa por meio do instituto de reliance, disposto na RDC 741/22, uma vez que possuem certificação concedida pela EMA, e esta é uma Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente, com práticas regulatórias alinhadas às da Anvisa. Assinalou que desde a aprovação do registro do medicamento CUPRIOR pela EMA, em setembro de 2017, vários relatórios pós-comercialização foram enviados à autoridade, e a dosagem registrada nunca foi relatada como possivelmente levando à falta de eficácia, nem levou a qualquer superdosagem. Pelo contrário, confirma o fator de ajuste adequado proposto de 0,6. Ressaltou que os Estudos Científicos (TRIUMPH 1 e TRIUMPH 2) não são estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e sim farmacocinéticos, e, por isso, a imposição de diferença de teor do fármaco de não exceder 5% (cinco por cento) seria

irrelevante. Quanto à ausência de comprovação da estabilidade dos analitos e Pis, que resultou no declínio significativo de concentração para TETA nas amostras dos participantes do estudo, a empresa argumenta que esse ponto havia sido corretamente endereçado no pedido de registro. A íntegra de tais argumentos encontra-se a seguir:

3. A Decisão aduz, em síntese, que (referidos como “Motivos” ao longo deste recurso):

- a) Estudo Científico (TRIUMPH 1) não foi conduzido em centro de estudo certificado pela I. ANVISA.
- b) Ausência de comprovação de que a diferença no teor dos medicamentos teste e referência não seja superior a 5%, observando as Guias da ANVISA (TRIUMPH 1).
- c) O resultado do fator de correção 0,6 do Estudo Científico (TRIUMPH 1) é exploratório, exigindo uma comparação entre o produto teste e a referência usando uma dose corrigida do produto teste.
- d) Reprovação do Estudo Científico (TRIUMPH 1) devido à falta de comprovação dos resultados de estabilidade de analito e Pis para TETA (TRIUMPH 1).
- e) Estudo Científico (TRIUMPH 2) não foi conduzido em centro de estudos certificado pela I. ANVISA.
- f) Ausência de comprovação de que a diferença no teor dos medicamentos teste e referência não seja superior a 5%, observando as Guias da ANVISA (TRIUMPH 2).
- g) Reprovação do Estudo Científico (TRIUMPH 2) devido à falta de comprovação dos resultados de estabilidade de analito e Pis para TETA (TRIUMPH 2).

a. Motivos “a” e “e” - Da validade do centro que conduziu os Estudos Científicos (TRIUMPH 1 e TRIUMPH 2)

33. Nos Motivos “a” e “e”, a I. ANVISA indeferiu o recurso administrativo por ausência de cumprimento ao art. 2º da RDC 56/14; “ou seja, não foi realizado em centro certificado pela Anvisa nas Boas Práticas para realização de estudos de Biodisponibilidade/Bioequivalência de medicamento, de forma que o indeferimento encontra fundamento no art. 17 da Lei nº 6.360/1976”. Contudo, como se verifica, a Decisão está assentada em norma revogada.

34. É o princípio da legalidade e a obrigatoriedade de atuação conforme a lei e o Direito, previstos no art. 2º, caput e § único, da Lei 9.784/99 que ditam que a atuação da Administração Pública é limitada à lei, norma. Isto é, a Administração Pública só pode fazer o

que permite a lei.

35. O fundamento da Decisão para os Motivos ora discutidos é a RDC 56/14. Ocorre que a RDC 56/14 foi revogada pela RDC 620/22, cuja vigência se iniciou em 1/4/22. Em outras palavras, a Decisão tem fundamento ilegal, visto que a RDC 56/14 não estava mais vigente na época em que a Decisão foi proferida (i.e., em dezembro/22).

36. A Decisão é fundamentada em ato revogado, inexistente no ordenamento jurídico pátrio. E, portanto, não é possível sustentar a Decisão, ainda que apenas a sua via “formal”. Fundamento baseado em norma revogada é ilegal, não válido, merecendo ser revisto por esta I. ANVISA.

37. Portanto, a Decisão deve ser reformada, trazendo-se à baila o suposto fundamento (válido e legal) de ausência de validade do centro que conduziu os Estudos Científicos (TRIUMPH 1 e TRIUMPH 2).

38. Alternativamente e em amor ao debate, deve-se considerar o centro dos Estudos Científicos (TRIUMPH 1 e TRIUMPH 2) como válido e certificado, por meio do instituto de reliance.

39. A I. ANVISA já confirmou a validade do instituto de reliance, via RDC 741/22: são esforços de aproximação e cooperação internacional com uso de práticas colaborativas pela I. ANVISA. O art. 2º, I, da RDC 741/22 é claro ao conceituar a Autoridade Reguladora Estrangeira Equivalente (AREE): “reguladora estrangeira ou entidade internacional que possua práticas regulatórias alinhadas às da Anvisa, responsável por garantir que os produtos autorizados para distribuição foram adequadamente avaliados e atendem a padrões reconhecidos de qualidade, segurança e eficácia, e que será considerada pela Anvisa em prática de confiança regulatória”. A EMA é uma AREE, reconhecido pela I. ANVISA em inúmeros acordos e termos de cooperação firmados com a EMA.

40. No caso sob análise, a aplicação de reliance é sustentada via acordo mútuo de compartilhamento de informações assinado entre I. ANVISA e EMA. Isso porque a I. ANVISA pode ter acesso ao resultado da inspeção realizada pela EMA no centro dos Estudos Científicos (TRIUMPH 1 e TRIUMPH 2).

41. Em outras palavras, os dois estudos foram realizados em uma unidade de fase 1 na Holanda, inspecionada pela EMA e pelo Food and Drug Administration (“FDA”) dos Estados Unidos da América. O centro foi certificado pela EMA. Com base no acordo I. ANVISA-EMA e no instituto reliance, portanto, a auditoria da EMA (a) deve

ser considerada válida e legal e (b) é adequada para tratar de quaisquer preocupações de qualidade que a I. ANVISA possa ter.

42. Por todo o exposto, a Decisão deve ser reformada para se reconhecer como válida a certificação do centro dos Estudos Científicos (TRIUMPH 1 e TRIUMPH 2) concedida pela EMA, em aplicação do instituto de reliance.

b. Motivos “b” e “f” - Diferenças no teor (TRIUMPH 1 e TRIUMPH 2)

43. Nos Motivos “b” e “f”, a I. ANVISA rejeita os Estudos Científicos (TRIUMPH 1 e TRIUMPH 2), entendendo que “não cumpre com a condição inicial descrita na alínea “a” do item 1 do GUIA PARA PROVAS DE BIODISPONIBILIDADE RELATIVA/BIOEQUIVALÊNCIA DE MEDICAMENTOS, anexo da RE 1.170/2006, pois os medicamentos teste e referência submetidos ao estudo TRIUMPH 1 não foram analisados inicialmente, seguindo o GUIA PARA REALIZAÇÃO DO ESTUDO E ELABORAÇÃO DO RELATÓRIO DE EQUIVALÊNCIA FARMACÊUTICA E PERFIL DE DISSOLUÇÃO, não sendo determinado que a diferença de teor do fármaco entre os medicamentos teste e referência não é ser superior a 5% (cinco por cento)”.

44. Vale lembrar que os Estudos Científicos (TRIUMPH 1 e TRIUMPH 2) não são estudos de biodisponibilidade relativa / bioequivalência (BA ou BE). Isto é, são estudos PK (farmacocinética). Portanto, o Guia referido na Decisão não é aplicável ao caso e, conseqüentemente, a imposição de diferença de teor do fármaco não exceda 5% (cinco) por cento) é irrelevante.

45. Manter a imposição é violar princípios administrativos já referidos neste recurso administrativo, ao menos os da razoabilidade e da proporcionalidade.

c. Motivo “c” - Fator de correção (TRIUMPH 1)

46. No Motivo “c”, a I. ANVISA entendeu que “(...) o estudo apresentado é apenas exploratório e que não é suficiente, como suporte, para o fator de correção de 0,6 e que a bioequivalência deve ser confirmada comparando o produto teste e referência, usando a dose corrigida do produto teste. (...) Considerado a análise e relatos sobre a documentação apresentada para análise de eficácia e segurança pela Ceter e Coinc, tem-se que o produto não foi reconhecido como seguro e eficaz para o uso que se propõe”.

47. A Recorrente entende que forneceu justificativas e

dados suficientes à I. ANVISA para superar os dados do produto de referência com base no seguinte:

a) Os estudos de dissolução *in vitro* e absorção *in vivo* mostram uma forte correlação linear entre a dissolução e sua absorção;

b) O Estudo Científico TRIUMPH 2 mostra uma correlação de absorção linear com base nas doses administradas, suportando assim um fator de correlação de 0,6. O IP foi revisado para alterar o regime de dosagem proposto para refletir isso com precisão, de acordo com a recomendação da EMA;

c) Desde o registro de CUPRIOR concedido pela EMA em setembro de 2017, vários relatórios pós-comercialização foram enviados à EMA, CUPRIOR também é avaliado como parte do Procedimento de Avaliação Única com outros produtos trentinos. A dosagem registrada nunca foi relatada como possivelmente levando à falta de eficácia, nem levou a qualquer superdosagem. Pelo contrário, confirma o fator de ajuste adequado proposto de 0,6. Por fim, CUPRIOR acaba de receber a aprovação para renovação da licença por tempo indeterminado com base no benefício/risco observado tanto em eficácia quanto em segurança.

d. Motivos “d” e “g” - Estabilidade de analito e Pis (TRIUMPH 1 e TRIUMPH 2)

48. Nos Motivos “d” e “g”, a I. ANVISA alega que os Estudos Científicos (TRIUMPH 1 e TRIUMPH 2) falham com a “ausência de comprovação da estabilidade dos analitos e Pis em solução nas condições de uso, condições de bancada, e pelos resultados de instabilidade para TETA, que resultou no declínio significativo de concentração para TETA nas amostras dos participantes do estudo. Os apontamentos em relação à estabilidade dos analitos e Pis são insuperáveis, em vista da instabilidade constatada, considerando o disposto nos arts. 6º, 31, 32, 34, 36, 38, 39 e § 1º do art. 41 da RDC 27/2012”.

49. A I. ANVISA volta a questionar aspecto que já foi esclarecido e validado pela Recorrente no pedido de registro de CUPRIOR, via protocolo 161102. Portanto, utilizar o argumento como ensejador de indeferimento do recurso administrativo é irregular e pleonástico, na medida em que o ponto já foi devidamente endereçado

2.2 Do juízo quanto ao mérito

2.2.1 Das ponderações da GGREC:

Em síntese, a GGREC mostrou não ter havido

ilegalidade quanto à decisão sobre a certificação do centro de pesquisa que conduziu os estudos, nos termos da RDC 56/2014. Embora a empresa tenha alegado de que a decisão foi baseada em norma já revogada, foi pontuado que a RDC 56/2014 era a norma vigente à época do protocolo inicial do pedido de registro do produto, da decisão que indeferiu o pedido de registro e, também, vigente na data de protocolo do recurso administrativo de 1ª Instância, motivo pelo qual foi a RDC 56/2014 foi citada; e que essa questão constou da Notificação de Exigência nº 3776701/21-1.

Adicionou que, à época da análise e decisão do recurso de 1ª Instância, expediente nº 0563594/22-5, já se conhecia da revogação dessa Resolução. Assim como é de conhecimento e fácil verificação de que a exigência estabelecida no Art. 2º da RDC 56/2014 continua, agora sob a égide do Art. 2º da RDC 620/2022, citada pela própria Recorrente no recurso administrativo de 2ª Instância. A empresa não apresentou o certificado do centro de pesquisa válido para a época de realização dos estudos TRIUMPH I e II, quer por ocasião do pedido de registro ou dos recursos administrativos interpostos, de 1ª ou 2ª Instância. Portanto, com previsibilidade regulatória disposto na RDC 620/2022.

Em relação à não apresentação do Certificado de Equivalência Farmacêutica dos lotes do medicamento referência utilizados nos estudos TRIUMPH I e II e conseqüente falta de comprovação de que a diferença de teor entre o medicamento teste e referência não ser superior a 5%, a GGREC pontuou que o indeferimento publicado encontra fundamento no inciso VI do Art. 2º da RDC 204/2005 e inciso II do Art. 16 e Art. 17 da Lei nº 6.360/1976. Rebateu sobre à estabilidade de analitos e Pls, estudos TRIUMPH I e II, que não foram apresentados novos argumentos em relação a essa questão e em relação ao fator de correção 0,6 para as recomendações de dose, foi mantido o julgamento de que a bioequivalência deve ser confirmada comparando-se o produto teste e referência, usando a dose corrigida do medicamento teste.

2.2.2. Da avaliação da Segunda-Diretoria:

Apesar dos aspectos abordados pela GGREC, há que considerar que o assunto em discussão refere-se a um medicamento para doença-rara e, nesse caso, o tema merece ser debatido de modo mais aprofundado pela área técnica, principalmente em relação à questão de biodisponibilidade e bioequivalência entre

medicamento teste e referência, uma vez que não está se tratando de um registro de medicamento genérico e similar.

Nesse sentido, para tomada de decisão envolvendo medicamento para doença-rara, esta Segunda-Diretoria buscou informações complementares para encaminhar o referido recurso. Para tanto, foram realizadas consultas à Gerência-Geral de Portos, Aeroportos e Fronteiras - GGPAF, à Procuradoria Federal junto à Anvisa e à própria Gerência Geral de Medicamentos - GGMED, com a finalidade de se identificar possíveis pedidos de importação por pessoa física, processos de judicialização relacionado ao medicamento, e possíveis desfechos do pleito de registro no contexto atual para o medicamento CUPRIOR, entre outros.

No entanto, devido a questões de base de dados e ausência de integração de sistemas, não foi possível identificar com precisão se o medicamento CUPRIOR tem sido adquirido no Brasil pela via da importação direta ou pela via da judicialização, conforme se verifica nos Documentos SEI 2486664, 2492839 e 2492840.

Sobre outros possíveis desfechos do pleito de registro do medicamento CUPRIOR à luz da atual RDC 753/2022, a GGMED informou (SEI 2502681) que a avaliação do registro do referido produto foi realizada com base na RDC 200/17 (vigente à época). Contudo, considerando que o medicamento teve uma avaliação prioritária conforme RDC 205/17, para sua avaliação foram considerados dados de literatura conforme citado no Artigo 16 da norma.

A GGMED adicionou que o indeferimento do medicamento não ocorreu devido à apresentação de dados de literatura, mas sim pelo baixo nível de evidência desse dado, e, por isso, o desfecho para o pleito do registro do medicamento CUPRIOR seria o mesmo à luz da RDC 753/22, e apresentou as motivações do indeferimento contidas no Parecer Nº 041/2021/COINC/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA e Ofício nº 7823674216.

Sobre a consulta ao relatório da European Medicines Agency ("EMA"), a GGMED pontuou que, embora essa informação não tenha ficado clara no parecer técnico da área, a verificação da avaliação de agências como EMA, FDA é prática habitual quando da avaliação de petições de segurança e eficácia. Inclusive, o parecer trazia um trecho relativo à bula do medicamento registrado pela agência europeia, que havia sido atualizada em julho de 2020 para adição de uma reação adversa

incomum, a anemia sideroblástica, que antes era mencionada apenas no contexto de superdose.

Na oportunidade, a Segunda-Diretoria também questionou se, no contexto atual e na ausência de opção terapêutica, poderia ser considerado dados de outro país, e, neste ponto, foi informado que poderia ser considerado a submissão atendendo aos requisitos da RDC 750/22. Todavia, a GGMED ressaltou que o registro concedido pelo FDA, em data posterior ao indeferimento pela Anvisa (em 28/04/22, conforme [Parecer Multidisciplinar de Revisão](#)), considerou os resultados de um estudo Fase 3 (GMPO-131-002) não submetido à Anvisa, à época da avaliação da petição. A agência americana restringiu a indicação do medicamento à população adulta e há um compromisso firmado com a empresa para a realização de um estudo para embasar a dose na população pediátrica, conforme informação disponível na [sua página](#) consultada em 31/07/23.

A área destacou que na avaliação benefício/risco de segurança e eficácia foi considerada a disponibilidade do registro do medicamento Willentine, publicado em 08/02/2021, que é composto pela trientina sob a forma do sal dicloridrato de trientina, com indicação semelhante à pleiteada para o CUPRIOR, conforme trecho do Parecer de Indeferimento, no qual havia assinalado que os benefícios identificados para o registro de CUPRIOR® seriam a estabilidade em temperatura ambiente, sem necessidade de armazenamento sob refrigeração, e o fato de o comprimido ser sulcado, poderia facilitar a administração na população pediátrica e permitir a flexibilidade para o ajuste de dose.

Quanto a esse benefício para a população pediátrica, a GGMED destacou o fato de que os dados apresentados na agência americana ainda não foram suficientes para embasar a administração pediátrica, o que invalidaria o seu possível benefício em termos de melhor ajuste posológico nessa população.

No que tange à possibilidade de aprovação do registro do medicamento CUPRIOR por meio de celebração de Termo de Compromisso ou por meio de outra via alternativa, a área técnica informou que o Termo de Compromisso já poderia ter sido considerado à época da avaliação da petição, visto a submissão da solicitação de registro no âmbito da RDC 205/17. Contudo, à época foi considerado que a relação benefício/risco não era suficientemente adequada para possibilitar o registro,

mesmo que por meio de termo de compromisso.

A GGMED apontou que outra alternativa possível seria a submissão de nova petição de registro, com a apresentação de evidências de segurança e eficácia mais robustas que às inicialmente apresentadas, **como a submissão do estudo fase 3 (GMPO-131-002)**, não apresentado na submissão previamente indeferida. Frisou, por fim, que este novo estudo não foi avaliado pela Anvisa, e, por isso, não tinha subsídios técnicos para afirmar que os dados desse estudo seriam suficientes para alterar a relação benefício/risco da avaliação da petição inicial.

A partir dessas informações complementares, esta Segunda-Diretoria entende que a existência do estudo fase 3 (GMPO-131-002) do medicamento CUPRIOR, que ensejou o seu registro na agência americana, proporciona uma nova oportunidade para que o medicamento seja avaliado pela Anvisa em um novo contexto técnico de dados, em que se infere a existência de evidências de segurança e eficácia mais robustas em relação àquelas apresentadas pela GMP-ORPHAN em sua petição inicial.

Deve-se considerar que o medicamento CUPRIOR (tetracloridrato de trientina - TETA 4HCL) destina-se ao tratamento de uma doença rara, neurodegenerativa e grave, a Doença de Wilson, que impede o corpo de remover o cobre do fígado para o intestino, causando sintomas neurológicos e hepáticos graves, e que, atualmente, o mercado dispõe de apenas uma opção medicamentosa para os pacientes acometidos pela Doença.

Ademais, a possibilidade de ampliação de alternativas terapêuticas para tratamento da Doença de Wilson impacta positivamente os pacientes e ao próprio sistema de saúde, que poderão contar com mais uma opção terapêutica e com possíveis reduções de custo de tratamento. Isto porque, a estabilidade em temperatura ambiente do medicamento CUPRIOR, sem necessidade de armazenamento sob refrigeração, pode levar a uma diminuição do preço final do produto em relação à única opção disponível atualmente no mercado brasileiro.

Desse modo, e em observância aos princípios da eficiência, razoabilidade e proporcionalidade, e das políticas de promoção de acesso, considero plausível o pedido da empresa de retornar o processo de análise para a área técnica. Esta medida não apenas otimizará a utilização dos recursos administrativos,

mas também reforçará o compromisso da Agência com a promoção do acesso a terapias inovadoras para doenças-raras.

Com isso, caberá à empresa, no prazo de 30 dias, submeter o estudo fase 3 (GMPO-131-002), ou quaisquer outros dados relevantes, para que o processo seja analisado no âmbito da atual RDC nº 753/2022, ou da própria RDC Nº 750/2022, se for o caso, norma de reliance que estabelece procedimento otimizado temporário de análise, em que se utiliza das análises conduzidas por Autoridade Regulatória Estrangeira Equivalente para análise verificada das petições de registro e pós-registro de medicamentos, de produtos biológicos e seus insumos, e de carta de adequação de dossiê de insumo farmacêutico ativo (CADIFA), protocoladas na Anvisa após a vigência da Lei nº 13.411, de 28 de dezembro de 2016.

No bojo de sua análise, indico que a área técnica deverá considerar as características do medicamento e da doença no Brasil e, em caso de eventual aprovação, considero ponderar quanto à necessidade de a empresa fazer um real acompanhamento da efetividade do tratamento, realizando no Brasil estudo de vida real, semelhante ao conduzido no Reino Unido e publicado pelo NICE (National Institute for Health and Care Excellence) em <https://indepth.nice.org.uk/use-of-a-real-world-data-external-control-arm/index.h>.

Por fim, após avaliação e conclusão da área técnica, o caso deverá ser levado para discussão na Câmara Técnica de Registro de Medicamentos (CATEME), conforme Portaria n. 875, de 10 de agosto de 2023, publicada pela Agência.

3. **Voto**

Diante de todo o exposto e considerando que até o momento não há cura para a doença de Wilson, também chamada de degeneração hepatolenticular; que as suas complicações podem causar vários problemas, incluindo danos ao fígado, hepatite, cirrose e insuficiência hepática; e a importância de ampliar as estratégias terapêuticas, **VOTO por CONHECER e DAR PROVIMENTO** ao recurso administrativo de 2ª instância, interposto pela GMP-ORPHAN FARMACÊUTICA DO BRASIL LTDA, sob o Expediente no0016622/23-5, no sentido de voltar o processo para análise da área técnica.

Voto também para que seja estabelecido o prazo de 30 dias para a empresa apresentar os novos dados, para que

possam ser analisados à luz da atual RDC nº 753/2022 ou da RDC Nº 750/2022, se for o caso, e que retorne à análise no bojo da prioridade estabelecida na RDC 205/17.

É o entendimento que submeto à apreciação e deliberação da Diretoria Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 31/08/2023, às 11:28, 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 **2559829** e o código CRC **F6E5A363**.

Referência: Processo nº
25351.900029/2023-39

SEI nº 2559829