

VOTO Nº 32/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.936896/2022-21

Expediente nº 0087403/23-4

Solicitação de excepcionalidade para o enquadramento do produto ONYVIDE (Irinotecano Lipossomal Peguilado) na categoria do rito prioritário previsto pelo art. 3º, parágrafo I, da RDC 204/2017 e pela isenção do controle de qualidade nos moldes do parágrafo 5º, Artigo 14, Seção III da RDC 205/2017

Área responsável: Gerência Geral de Medicamentos

Relatora: Meiruze de Sousa Freitas

1. **Relatório**

Trata-se de pedido de excepcionalidade protocolado por Laboratório Servier do Brasil Ltda, CNPJ 42.374.207/0001-76, solicitando excepcionais de enquadramento e controle de qualidade pelo importador para o registro do medicamento ONIVYDE (Irinotecano Lipossomal Peguilado).

Conforme informações da empresa, o referido medicamento possui indicação pretendida de tratamento do adenocarcinoma metastático do pâncreas, em combinação com 5-fluorouracila (5-FU) e leucovorina (LV), em pacientes adultos que progrediram após terapia baseada em gencitabina.

Em 2019, a empresa realizou uma consulta com a GGMED na tentativa de enquadrar o pedido de registro do medicamento nos termos da RDC 205/2017 (doenças raras). O parecer não foi favorável ao enquadramento como medicamento para doença rara, ao considerar que o registro do medicamento não estaria em linha com o inciso XXVIII do art. 4º da RDC 205/2017, por haver outros medicamentos contendo o IFA irinotecano registrados no país. Mediante a impossibilidade de enquadrar o pedido de registro nesta referida legislação, a empresa optou por não seguir com o registro no país.

No entanto, observando-se o cenário atual em que a empresa identificou que há pacientes no Brasil em uso deste medicamento, adquirindo-o através da importação direta por pessoa física sem a participação da Servier, devido à ausência de opções de tratamento em segunda linha para o câncer pancreático, a Servier opta por requerer novo registro e apresenta racional técnico que suporta a via prioritária, na categoria de medicamento inovador (nova forma farmacêutica), de acordo com a Resolução-RDC 753/2022 e Instrução Normativa-IN 184/2022.

Todavia, considerando a gravidade da doença, os baixos índices de sobrevivência global e a ausência de alternativas terapêuticas disponíveis, caracterizando uma necessidade médica não atendida, solicita-se ainda a autorização da Agência para a adoção da isenção do

controle de qualidade realizado pelo importador para viabilizar o registro no país, nos termos do parágrafo 5º, Artigo 14, Seção III da RDC 205/2017: “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”. Tal solicitação justifica-se pelos impactos financeiros caso seja necessária a realização dos ensaios locais para liberação do produto: por ser um medicamento destinado a uma população muito pequena, o volume de vendas estimado é muito pequeno, com alto custo envolvendo o controle de qualidade de uma forma farmacêutica diferenciada e necessidade de retenção de cerca de 70 frascos por lote/ano para realização de controle de qualidade, o que motivou a decisão anterior da empresa de não seguir com o registro do medicamento.

Mediante a obtenção da excepcionalidade para isenção do controle de qualidade local e enquadramento da petição de registro na categoria prioritária, nos termos da RDC 204/2017, a empresa compromete-se a apresentar os dados de validação da cadeia de transporte englobando o suprimento do produto no Brasil no dossiê de registro da nova forma farmacêutica, em linha com o requerimento da RDC 205/2017 e seguindo as normas locais vigentes supramencionadas, considerando que o produto já possui registro em outros países, que por sua vez, demandam a qualificação da cadeia de transporte em temperaturas entre 2-8°C.

Esse é o relatório e passo à análise.

2. **Análise**

Conforme citado no pedido, em 2019 a empresa consultou a Anvisa sobre a possibilidade do enquadramento do medicamento pela via prioritária conforme RDC 205/2017. Não houve questionamento quanto à raridade da indicação (câncer de pâncreas), contudo a Anvisa entendeu que a priorização não seria cabível por não se tratar de medicamento novo conforme inciso XXVIII do art. 4º da RDC 200/2017 (vigente à época da avaliação). A RDC 205/2017 se aplica ao registro sanitário de novos medicamentos para doenças raras. Mesmo se aplicando à nova normativa vigente (RDC 753/2022), o medicamento não se enquadraria como novo medicamento mas sim, como inovador conforme conceito estabelecido pela referida norma:

medicamento inovador: medicamento com nova associação, nova monodroga, nova via de administração, nova concentração, nova forma farmacêutica, novo acondicionamento, nova indicação terapêutica ou com inovação diversa em relação a um medicamento novo já registrado no país;

A empresa informou que Onivyde é uma dispersão lipossomal isotônica para infusão intravenosa. O lipossoma de Onivyde consiste em uma vesícula unilamelar com bicamada lipídica, que encapsula o espaço aquoso que contém irinotecano em estado gelificado ou precipitado como o sal sucrossulfato, representando uma forma química distinta do cloridrato de irinotecano registrado no Brasil. O Polietilenoglicol (PEG) na superfície do lipossoma auxilia no aumento do tempo de meia vida plasmática, impedindo a rápida eliminação pelo organismo. O lipossoma exerce uma camada de proteção e impede a ativação prematura do irinotecano no seu metabólico ativo SN-38. Os lipossomas acumulam-se no interior do tumor e liberam o medicamento lentamente ao longo do tempo, permitindo uma ação mais localizada e prolongada.

Importante ressaltar que a indicação pleiteada pela empresa para o medicamento (tratamento do adenocarcinoma metastático do pâncreas, em combinação com

5-fluorouracila (5-FU) e leucovorina (LV), em pacientes adultos que progrediram após terapia baseada em gencitabina) não está aprovada para os medicamentos registrados na Anvisa contendo o IFA Irinotecano e pode ser considerado como doença rara, de acordo com os termos definidos na RDC 205/2017.

De acordo com a empresa, o medicamento está registrado em 43 países, tendo inclusive obtido o status de droga órfã pelas autoridades sanitárias do FDA e EMA, além da designação de revisão prioritária do registro no FDA. Foi possível verificar o registro do medicamento nas agências americana ([FDA](#)) e europeia ([EMA](#)) com a mesma indicação a ser pleiteada na Anvisa.

Também foi possível constatar a recomendação do medicamento como segunda linha de tratamento para câncer de pâncreas conforme recomendação [publicada pelo ESMO](#) (European Society for Medical Oncology) no dia 20 de junho de 2017, conforme tradução livre apresentada abaixo:

A combinação de irinotecano nanolipossomal com 5-fluorouracil (5-FU) e leucovorina (LV) mostrou uma melhora de OS (6,1 versus 4,2 meses), PFS e ORR na população com intenção de tratar em relação ao tratamento 5-FU/LV. A terapia de segunda linha do câncer pancreático deve ser considerada em termos de risco-benefício para o paciente. Para pacientes aptos, o irinotecano nanolipossomal combinado com 5-FU e LV pode constituir uma opção de tratamento de segunda linha ativa e tolerável.

O [guia da NCCN](#) (National Comprehensive Cancer Network) de 2021 também cita o uso de irinotecano nanolipossomal com 5-fluorouracil (5-FU) e leucovorina (LV), após uma terapia anterior com Gencitabina como opção de terapia sistêmica de segunda linha para tratamento de câncer pancreático.

A nova estratégia da empresa seria a submissão da petição de registro por meio de priorização conforme art. 3º, parágrafo I, da RDC 204/2017:

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 ou quando apresentar uma melhora significativa de segurança, eficácia ou adesão ao tratamento.

Ao se realizar pesquisa no [Painel de Informações sobre Bulas](#), no dia 28/12/2022, não foi possível identificar terapia disponível contendo a indicação de tratamento do adenocarcinoma metastático do pâncreas, em pacientes que progrediram após terapia baseada em gencitabina.

Sendo assim, a GESEF entende que os critérios apresentados pela empresa atenderiam ao disposto no art. 3º, parágrafo I, da RDC 204/2017 sendo possível a priorização da petição por essa via. Portanto, essa questão está pacificada e deve ser tratada pela GESEF/GGMED, conforme avaliação apresentada neste processo.

Contudo, a empresa alega a dificuldade da realização de controle de qualidade pelo importador e solicita isenção desse critério nos moldes do parágrafo 5º, Artigo 14, Seção III da RDC 205/2017, conforme transcrito abaixo:

§ 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 Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED), esclareceu que a dispensa do controle de qualidade em território nacional é prevista na normativa sanitária brasileira apenas para medicamentos importados e utilizados no tratamento de doenças raras. 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, trata-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 na época da elaboração da Resolução RDC 205/2017 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.

Quanto ao controle de qualidade pelo importador, aplicável aos medicamentos inovadores abarcados pela RDC 204/2017, a empresa alega a dificuldade da realização e solicita isenção desse critério nos moldes do parágrafo 5º, Artigo 14, Seção III da RDC 205/2017, conforme transcrito abaixo:

§ 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 RDC 205/2017, todavia, aplica-se ao registro sanitário de NOVOS medicamentos destinados a doenças raras. Entende-se como NOVO o seguinte conceito disposto pela RDC 753/2022:

XL – medicamento novo: medicamento que contenha nova molécula e observe as disposições da Lei nº 9.279, de 14 de maio de 1996;

Considerando que a normativa sanitária brasileira prevê a isenção do controle de qualidade do importador apenas para medicamentos NOVOS destinados a doenças raras, observamos que o entendimento do legislador foi devido a pequena produção do medicamento por se tratar de doença rara, condição que se identifica com o caso em tela, a pequena produção do medicamento não abarca esse passo do controle da qualidade, conforme relatado pelo requerente.

A área técnica reconhece que as limitações apontadas pelo Laboratório Servier do Brasil Ltda para a execução dos ensaios de controle de qualidade pelo importador são consoantes à premissa considerada pela RDC 205/2017 para medicamentos NOVOS destinados a doenças raras e esta relatoria ratifica o entendimento, no entanto destaca que a dispensa do Controle de Qualidade pelo importador deve ser acompanhada da apresentação de dados de qualificação de transporte, conforme previsto pela RDC 205/2017. A GESEF reconheceu que os critérios apresentados pela empresa atendem ao disposto no art. 3º, parágrafo I, da RDC 204/2017, neste caso a petição pode ser protocolada pela via prioritária.

Sendo esta a análise do pleito em questão.

3. **Voto**

Por todo exposto, Voto pela APROVAÇÃO da isenção do controle de qualidade nos moldes do parágrafo 5º, Artigo 14, Seção III da RDC 205/2017, para importador, para o registro do medicamento ONIVYDE (Irinotecano Lipossomal Peguilado), destacando que a dispensa do Controle de Qualidade pelo importador deve ser acompanhada da apresentação de dados de qualificação de transporte, conforme previsto pela RDC 205/2017.

Este é o meu voto que submeto à deliberação da Diretoria Colegiada.

Dessa forma, solicito a inclusão em Circuito Deliberativo para a deliberação pela Diretoria Colegiada.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 15/02/2023, às 16:23, 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 **2250799** e o código CRC **A9E173E9**.