

VOTO Nº 202/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.916119/2023-41

Expediente nº 0766111/23-7

Analisa o pedido de isenção do controle de qualidade realizado pelo importador para o medicamento Ojjaara (dicloridrato de momelotinibe).

Área responsável: GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de pedido de isenção do controle de qualidade realizado pelo importador para o medicamento Ojjaara (dicloridrato de momelotinibe) protocolado pela empresa GlaxoSmithKline Brasil Ltda.

O medicamento oncológico Ojjaara (dicloridrato de momelotinibe monoidratado) é indicado para mielofibrose e a GSK informa que no Brasil, a mielofibrose é considerada uma doença rara, com a prevalência estimada para a população brasileira de 0,69 casos por 100 mil habitantes.

No dia 03/04/2023, foi realizada junto à Anvisa a reunião de pré submissão para o enquadramento e submissão do registro do mesmo via RDC 205/2017. Durante a reunião, a empresa explicitou que o medicamento em questão se trata de uma aquisição global recente da GlaxoSmithKline e por este motivo não seria possível atender todos os prazos definidos na RDC 205/2017 para a submissão do registro do produto, mesmo este sendo um medicamento que se enquadra em todos os requisitos técnicos definidos por esta legislação.

Desta forma, de maneira a dar celeridade ao acesso à população deste importante medicamento, a empresa questionou à Agência sobre a possibilidade de enquadramento do mesmo via RDC 204/2017, uma vez que o medicamento

também se enquadra nos pré-requisitos para tal. Dessa forma, atualmente a GSK prepara a petição 11306-MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo e a submissão, via RDC 204/2017, está planejada para o segundo semestre de 2023.

O Ojjaara será um medicamento com IFA inédito no país indicado para essa condição séria debilitante, possuindo alto custo e baixo volume de importação dada a pequena parcela da população afetada. Sendo assim, o produto atende aos conceitos estabelecidos nos itens I, II, III e IV do art. 3º e itens I e II do parágrafo único do art. 4º da RDC nº 205/2017. Contudo, por ser uma aquisição global recente, especificamente a empresa não atende aos prazos de submissão estabelecidos no item III do art. 18 da RDC nº 205/2017, conforme abaixo:

RDC 205/2017

Seção III

Do registro

(...) Art. 18. Os seguintes procedimentos devem ser seguidos para fins de registro de novo medicamento para doença rara:

I - solicitação de reunião de pré-submissão pelo interessado para apresentação do produto;

II - realização da reunião de pré-submissão para apresentação do produto, em até 60 dias após a solicitação pelo interessado;

III - submissão de solicitação de registro pelo interessado, mediante utilização de código de assunto específico, em até trinta dias após a realização da reunião de présubmissão;

(...)

Diante do exposto, por se enquadrar e se tratar de medicamento utilizado para doença rara, a empresa solicita a isenção do controle de qualidade pelo importador para o medicamento Ojjaara comprimidos revestidos com base no parágrafo 5º, art. 14 da RDC nº 205/2017 destacado abaixo.

RDC 205/2017:

Do registro

Art. 14. A solicitação de registro de novo medicamento para doença rara deve ser realizada conforme legislação específica para cada categoria regulatória, acrescida da documentação descrita no art. 7º.

....

§ 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.

Ainda, em atendimento ao parágrafo supracitado, a empresa propõe apresentar a qualificação do sistema de transporte do medicamento Ojjaara comprimidos revestidos na petição 11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo.

Além do fato de ser medicamento para doença rara, o pedido de isenção do controle de qualidade pelo importador e consequente relatório do importador para o medicamento Ojjaara comprimidos revestidos, é suportado pelo perfil de estabilidade do medicamento na forma farmacêutica comprimidos revestidos, pelo sistema de qualidade da empresa e pela cadeia de suprimento, como se segue:

a) DADOS DE ESTABILIDADE: Ojjaara comprimidos revestidos possui perfil de estabilidade suportado pelos estudos de estabilidade de longa duração (30°C/ 75% UR) com dados de 60 meses e estabilidade acelerada (40°C/ 75% UR), conduzidos em condições climáticas de zona IVB que serão apresentados na petição de registro do medicamento. Estes resultados demonstram que os comprimidos revestidos de Ojjaara, armazenados em frascos HDPE, são estáveis, suportando o prazo de validade e as condições de armazenamento.

b) SISTEMA DE QUALIDADE GSK: A empresa esclarece que possui robustez nos procedimentos e experiência no transporte em cadeia fria de 18 vacinas diferentes, 3 produtos biológicos com formas farmacêuticas distintas, e um medicamento sintético de temperatura controlada (abaixo 25°C). E ainda, assim como para os produtos da GSK registrados no país, a empresa informa que Ojjaara comprimidos revestidos será importado utilizando transporte qualificado.

c) CADEIA DE SUPRIMENTO: Para Ojjaara comprimidos revestidos, a empresa irá apresentar o protocolo de qualificação do sistema de transporte junto à petição 11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro de Medicamento Novo, a ser submetida. A

empresa irá realizar o estudo de qualificação de transporte nos três primeiros lotes comerciais que serão fornecidos ao Brasil. O estudo envolverá o envio do produto acabado com um dispositivo de monitoramento de temperatura para o Brasil. Ao receber o lote o site receptor fará o download dos dados de temperatura e os enviará para análise do time de qualidade global. Desta forma a empresa irá confirmar que o produto acabado é transportado nas condições adequadas. Se houver qualquer excursão temporária, uma análise de risco será realizada e uma justificativa adequada com base nos dados de estabilidade disponíveis será fornecida.

Diante do exposto, a GlaxoSmithKline Brasil Ltda solicita:

- dispensa da apresentação dos dados de Controle de Qualidade Local requeridos no parágrafo 7, item V do art. 17 da RDC 753/2022 para a submissão da petição 11306 - MEDICAMENTO NOVO - Registro Medicamento Novo a ser submetida pela empresa, referente ao medicamento Ojjaara comprimidos revestidos

- a isenção do controle de qualidade pelo importador do medicamento Ojjaara comprimidos revestidos a cada lote recebido pela empresa

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), da Gerência de Avaliação de Eficácia e Segurança (GESEF) e a Coordenação de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos (COIME/GIMED/GGFIS). A Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED) também se manifestou para consolidar o entendimento de suas áreas vinculadas.

A GQMED, por meio da Nota Técnica 23 (2394998), 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.

Segundo a GQMED, 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 à apresentação, no pedido de registro, do certificado de análise completo emitido pelo fabricante para liberação do medicamento e submissão dos dados de qualificação da operação do sistema de transporte a ser utilizado. E, por fim, concluiu que se o produto realmente tiver sua indicação para doença rara e grave, cujo mérito é avaliado pela GESEF, e considerando decisões anteriores do GADIP, entende que a concessão solicitada pela empresa é razoável em uma relação de benefício-risco. Ademais, recomendou apenas que, em substituição ao controle de qualidade no Brasil, seja solicitado a apresentação de dados de qualificação de transporte, assim como ocorre para produtos enquadrados na RDC 205/2017.

A GESEF, por meio da Nota Técnica 52 (2421128), informou que o documento da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular denominado [Ruxolitinibe no tratamento da mielofibrose, de risco intermediário-2 ou alto, com plaquetas acima de 100.000/mm³, inelegíveis ao transplante de células-tronco hematopoéticas](#) descreve a mielofibrose conforme transcrito abaixo:

A mielofibrose é uma neoplasia maligna rara, que pode, especificamente, se desenvolver como uma doença primária, ou de maneira secundária à outras neoplasias, como a policitemia vera (PV) ou à trombocitemia essencial. A mielofibrose primária (MFP) é uma das doenças mieloproliferativas crônicas que são caracterizadas coletivamente pela proliferação clonal de células mieloides com maturidade morfológica e eficiência hematopoiética variáveis. **Os pacientes com mielofibrose apresentam um quadro clínico que pode evoluir para uma sintomatologia exuberante, como esplenomegalia, anemia, fadiga, desconforto abdominal, sensação de saciedade precoce, dores ósseas, prurido, sudorese noturna, que estão associados aos níveis elevados de citocinas inflamatórias presentes nos pacientes com mielofibrose, e que afetam todas as atividades rotineiras dos indivíduos e interferem gravemente com a qualidade de vida.** A esplenomegalia é um sinal marcante da doença, presente em cerca de 90% dos pacientes, e conhecida por manifestar complicações como dor, saciedade precoce e sensação de peso no hipocôndrio esquerdo.

Esse mesmo documento ainda cita os seguintes dados epidemiológicos:

De acordo com dados internacionais, a mielofibrose é uma doença rara, com uma incidência anual de 0,5 a cada 100.000 habitantes. Os dados de prevalência internacionais, apresentam valores estimados de 0,51 a 0,92 casos de mielofibrose por 100.000 habitantes, e uma mediana de idade de diagnóstico aos 65 anos, apesar de mielofibrose ser diagnosticada em pacientes de todas as idades.

Já dados epidemiológicos de mielofibrose no Brasil são desafiadores pela condição rara da doença. Apesar da existência da base de dados do DATASUS, os dados específicos ao diagnóstico de mielofibrose não podem ser separados de outras doenças mieloproliferativas crônicas, devido a limitação do CID-10 da doença, que corresponde ao código geral D47.1. Por esse motivo, a busca por número de casos exclusivos de mielofibrose não pode ser contabilizada pelos critérios atuais de CID-10, uma vez que a busca resultaria em um valor superestimado, com a inclusão de outras doenças mieloproliferativas como: leucemia mieloide crônica, policitemia vera, trombocitemia essencial, leucemia neutrofílica crônica, leucemia eosinofílica crônica não especificada, mastocitose e neoplasia mieloproliferativa

inclassificável. Apesar das dificuldades relacionadas na busca de dados epidemiológicos de mielofibrose, vale destacar a publicação de um estudo no Brasil que permitiu o cálculo da prevalência desta doença na população brasileira dependente exclusivamente do SUS, através dos dados obtidos pelo Hospital de Base do Distrito Federal. O cálculo epidemiológico foi realizado por meio do número de pacientes com diagnóstico de mielofibrose e a população total do Distrito Federal + RIDE (região integrada) nos anos de 2014 a 2018. Como principal resultado, a taxa de prevalência foi estimada em 0,69 casos por 100.000 habitantes/ano, que reflete a realidade epidemiológica local brasileira.

O medicamento cujo princípio ativo é o momelotinibe recebeu designação de droga órfã pela agência europeia. De acordo com o [Resumo público da opinião sobre a designação órfã](#), no momento da designação, a mielofibrose primária afetava aproximadamente 0,3 em 10.000 pessoas no União Europeia (UE).

Conforme as definições da RDC 205/2017, é considerada doença rara "aquela que afeta até sessenta e cinco pessoas em cada cem mil indivíduos, conforme definido pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, com base em dados oficiais nacionais ou, quando inexistentes, em dados publicados em documentação técnico-científica". A norma define ainda condição séria debilitante como "doença ou condição associada a morbidade irreversível ou a alta probabilidade de morte, a menos que o curso da doença seja interrompido".

Assim, foi concluído pela GESEF que a mielofibrose pode ser considerada uma condição séria debilitante e rara.

A COIME emitiu o Despacho 616 (2390586) e informou neste pedido "que tal assunto não é de competência regimental da COIME, por se tratar de excepcionalidade para fins de peticionamento de registro".

A GGMED, na Nota Técnica 99 (2470728), entendeu que a concessão solicitada pela empresa é razoável em uma relação de benefício-risco, considerando as definições da RDC 205/2017 e os dados fisiopatológicos e epidemiológicos do documento da Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular, que indicam a mielofibrose como condição séria debilitante e rara, de modo que o registro do medicamento Ojjaara com esta indicação poderia se dar nos termos da RDC 205/2017.

Destaco alguns dos processos que se apresentaram sobre a mesma condição e que foram deliberados e aprovados pela DICOL:

a) 25351.932408/2022-15 - solicitação de excepcionalidade, protocolada pela Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda, para supressão do controle de qualidade no Brasil para o medicamento novo Lenacapavir - **A Diretoria Colegiada decidiu, por unanimidade, AUTORIZAR, em caráter excepcional, a supressão do controle de qualidade no Brasil para o medicamento novo Lenacapavir, condicionada à apresentação de dados de qualificação de transporte, assim como ocorre para produtos enquadrados na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC 205/2017, solicitada pela empresa Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda, (CNPJ Nº 15.670.288/0001-89), nos termos do voto da relatora - Voto nº 276/2022/SEI/DIRE2/Anvisa (SEI 2156435).**

b) 25351.925110/2022-41 - 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 Diretoria Colegiada decidiu, por unanimidade, APROVAR a supressão do controle de qualidade no Brasil, por meio da aplicabilidade do artigo 14, § 5º, da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 205, de 28 de dezembro de 2017, para o medicamento Hepcludex (Bulevirtida) a ser utilizado para tratamento de Hepatite Delta, solicitada pela Gilead Sciences Farmacêutica do Brasil Ltda (CNPJ 15.670.28810001-89), nos termos do voto da relatora - Voto nº 212/2022/SEI/DIRE2/Anvisa (SEI 2071458).**

c) 25351.909389/2022-15 - pedido da empresa Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda., com solicitação de isenção do controle de qualidade para o medicamento KALYDECO (ivacaftor). **A Diretoria Colegiada decidiu, por unanimidade, AUTORIZAR, em caráter excepcional, a solicitação de isenção do controle de qualidade para o medicamento KALYDECO Grânulos, solicitada pela empresa Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda. (CNPJ: 21.798.065/0001-02), nos termos do voto da relatora - Voto nº 105/2022/SEI/DIRE2/Anvisa (SEI 1868704).**

d) 25351.920978/2021-73 - solicitação de isenção do controle de qualidade realizado pela Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda., para o medicamento Orkambi Grânulos. - **A Diretoria Colegiada decidiu, por unanimidade, APROVAR, em caráter excepcional, a solicitação de isenção do controle de qualidade realizado pela Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda., para o medicamento Orkambi Grânulos, desde que sejam cumpridos no pedido de registro, a apresentação do certificado de análise completa emitido pelo fabricante para fins de liberação do medicamento para o mercado, e que a submissão dos dados de qualificação da operação do sistema de transporte a ser utilizado no transporte internacional do fabricante até o armazém da importadora submetidos (cumprimento à Notificação de Exigência nº 4293878/20-3), estejam em conformidade com a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 205, de 2017, nos termos do voto da relatora - Voto nº 142/2021/SEI/DIRE2/Anvisa (SEI 1552658).**

e) 25351.915625/2021-51 - pedido de isenção do controle de qualidade realizado pelo importador para o medicamento Trikafta, protocolado pela empresa Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda, por meio dos documentos "Carta solicita isenção do controle de qualidade". - **A Diretoria Colegiada**

decidiu, por unanimidade, AUTORIZAR, em caráter excepcional, a dispensa da realização de controle de qualidade em território nacional pelo importador para o medicamento Trikafta® indicado para tratamento de pacientes com Fibrose Cística, solicitada pela Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda (CNPJ nº 21.798.065/0001-02), nos termos do voto da relatora - Voto nº 97/2021/SEI/DIRE2/Anvisa (SEI 1471341).

A dispensa da realização do controle de qualidade pelo importador trazida prevista Resolução RDC nº 205, de 2017 se justifica para os medicamentos destinados a tratamentos de doença raras, uma vez que a maioria deles representa um alto custo e possuem baixo volume de importação, tendo em vista a diminuta parcela da população que atingem. O controle de qualidade realizado pelo importador pode corresponder a um custo bastante alto para medicamentos destinados a doenças raras, pois a quantidade de unidades requeridas, para a realização da análise completa, muitas vezes representa quantidade muito maior do que a própria quantidade comercializada em anos.

3. Voto

Assim, diante do exposto, considerando:

- a importância do medicamento oncológico Ojjaara (dicloridrato de momelotinibe monoidratado); indicado para mielofibrose;
- que a doença mielofibrose é considerada condição séria debilitante e rara, conforme documento emitido pela Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular;
- que medicamento com princípio ativo momelotinibe indicado para a mesma doença, recebeu designação de droga órfã pela agência europeia;
- o acesso à população deste importante medicamento;
- a extensão da aprovação de excepcionalidade para dispensa de controle de qualidade local de outros medicamentos,

em condições semelhantes conforme supracitado, **Voto pela Aprovação** da autorização, em caráter excepcional, para dispensa da realização de controle de qualidade em território nacional pelo importador, do medicamento Ojjaara (ainda sem registro).

Esta excepcionalidade para dispensa de controle de qualidade do medicamento Ojjaara em território nacional, **fica 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.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 27/07/2023, às 12:37, 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 **2496697** e o código CRC **02376847**.

Referência: Processo nº 25351.916119/2023-41

SEI nº 2496697