

VOTO Nº 64/2024/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.933791/2023-00

Expediente nº [0360761/24-1](#)

Analisa pedido excepcional da empresa Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos LTDA para o não cumprimento da regra de transitoriedade do artigo 8º da RDC 361/2020.

Área responsável: GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

A empresa Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos LTDA vem, por meio do Ofício Regra da transitoriedade - RDC 361/2020 (2620131), requerer pedido excepcional para o não cumprimento da regra de transitoriedade do artigo 8º da RDC 361/2020, que estabelece que todos os lotes do medicamento que serão utilizados para embasar a petição de registro de um produto devem ter sido fabricados antes de 01 de fevereiro de 2022.

Trata-se do segundo pedido apresentado pela empresa. O primeiro foi protocolado no dia 05/06/2023, contudo a empresa foi comunicada em 22/09/2023, por meio do Ofício 235 (2595815), que foram realizadas duas tentativas para discussão e deliberação, entre os diretores em circuito deliberativo, do votodesta relatoria, sendo ambas encerradas por falta de quórum no prazo de votação.

Sendo assim, a empresa se reuniu com a Segunda Diretoria no dia 15/12/2023, momento que apresentou mais informações relevantes para a discussão deste presente pedido.

Em síntese, a empresa solicita, novamente, permissão excepcional para que o pedido de registro do medicamento Isturisa® possa ser avaliado considerando as três concentrações apresentadas (1mg, 5mg e 10mg). O pedido de registro do medicamento Isturisa® foi protocolado em 31 de julho de 2023.

Tem-se que a empresa Recordati Rare Diseases e a empresa Novartis Biociências S.A. efetuaram operação comercial denominada venda de ativos em 23 de outubro de 2019, e houve a aquisição do produto Isturisa® (fosfato de osilodrostate).

Em janeiro de 2022 foram fabricados lotes de validação/estabilidade para cada uma das três concentrações do medicamento (1mg, 5mg e 10mg). Contudo, para um dos lotes de concentração de 1mg, os resultados de estabilidade não foram satisfatórios, por isso foram fabricados mais três lotes da concentração de 1mg em junho de 2022 para execução de estudos de estabilidade e validação.

Desta forma, os lotes foram fabricados após 01 de fevereiro de 2022, não sendo possível utilizar a regra de transitoriedade da RDC 261/2020 para registro desta concentração. Deste modo, a concentração de 1mg do produto Isturisa® seria aplicável a apresentação de CADIFA e CBPF de IFA válidos.

A referida norma, que altera a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 200, de 26 de dezembro de 2017, e a Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 7 de abril de

2016, para dispor sobre a submissão do Dossiê de Insumo Farmacêutico Ativo (DIFA) no registro e no pós-registro de medicamento, respectivamente, traz em seu art. 8º os seguintes dizeres:

Art. 8º É facultada a adoção dos requisitos do art. 23-A, incluídos por esta Resolução na Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 200, de 2017, para petições de registro de medicamento e de inclusão de nova concentração, nos termos do item 10 (dez) da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 73, de 2016, cujo lote de medicamento seja fabricado antes de 1º de fevereiro de 2022, desde que a petição seja protocolada antes de 1º de agosto de 2023.

Importante registrar o avanço normativo na área de insumo farmacêutico no país. Contudo, registra-se a previsão na RDC 205/17 de ser possível estabelecer termo de compromisso com acordos sobre prazo para empresa entregar provas adicionais ou em andamento, desde que os demais elementos técnicos comprovem que os benefícios superam os riscos.

Osilodrostate é fármaco um inibidor da 11β-hidroxiase de pequena molécula, disponível por via oral que está sendo desenvolvido para o tratamento da doença de Cushing.^[1]

Isturisa®(osilodrostate na forma de fosfato de osilodrostate) é um medicamento indicado para o tratamento de adultos com síndrome de Cushing (SC) endógena, um conjunto de doenças raras caracterizadas pela produção excessiva do hormônio cortisol pelas glândulas adrenais. O produto é apresentado na forma de comprimidos revestidos, e possui três apresentações nas concentrações de 1mg, 5mg e 10mg, a fim de proporcionar ajustes de dose individuais a cada paciente. O medicamento possui designação de medicamento órfão pelo EMA e pelo FDA.

Para contextualizar a criticidade deste tema para registro da concentração de 1 mg deste medicamento para o tratamento da Síndrome de Cushing endógena, um conjunto de doenças raras, a concentração de 1mg é a concentração inicial de tratamento, permitindo aumento gradativo da dosagem de acordo com a resposta e tolerabilidade individual de cada paciente, assim é utilizada para a titulação da dosagem e adequação da terapia. Deste modo, a concentração de 1mg se torna essencial, sem a qual o registro seria inviabilizado e conseqüentemente, o tratamento de vários pacientes que poderiam se beneficiar do uso do produto.

A empresa informou em reunião que estudos clínicos fase 3 foram realizados em 4 centros no Brasil, sendo 2 em São Paulo, 1 em Rio de Janeiro e 1 em Ceará, portanto há médicos cientes da condução clínica e pacientes que já fazem uso.

Por ser administrado por via oral e oferecer a possibilidade de doses individualizadas, o uso de osilodrostate demonstrou maior conveniência para os pacientes durante os estudos clínicos conduzidos. Acrescentou que os estudos realizados até agora demonstram que o medicamento Isturisa® é eficaz e seguro; em estudos clínicos, a síntese de cortisol foi fortemente inibida.

Assim, a empresa Recordati Rare Disease solicita, em caráter de excepcionalidade, permissão para registro do medicamento Isturisa® com os lotes da concentração de 1mg fabricados após o prazo de 01 de fevereiro de 2022 sem a aplicação da regra de transitoriedade da RDC 361/2020, na qual é prevista a apresentação de CADIFA e CBPF de IFA válidos. Ressalta que não há risco sanitário nesta concessão, uma vez que todos os lotes de todas as concentrações que pretendemos registrar (1mg, 5mg e 10mg) cumprem com a especificação proposta, os resultados de estudo de estabilidade disponíveis até o momento estão de acordo com a especificação e o site fabricante cumpre com as boas práticas e demais requisitos para registro.

Este é o relatório.

2. **Análise**

2.1. **Considerações iniciais**

Primeiramente, é importante contextualizar que o medicamento que aqui discutimos contém o princípio ativo fosfato de osilodrostate, indicado para o tratamento de adultos com síndrome de Cushing endógena, conforme bula do medicamento aprovada pela Agência Europeia EMA, no idioma em português. [\[2\]](#)

Segundo a literatura científica, síndrome de Cushing endógena é um distúrbio que ocorre quando o organismo produz muito do hormônio cortisol durante um longo período de tempo. Às vezes, o cortisol é chamado de “hormônio do estresse” porque ajuda o corpo a responder ao estresse. O cortisol também ajuda a: manter a pressão arterial; regular a glicose no sangue, também chamada de açúcar no sangue; reduzir a inflamação. [\[3\]](#)

As glândulas supra-renais, duas pequenas glândulas localizadas acima dos rins, produzem cortisol.

Conforme a avaliação da EMA, a síndrome de Cushing é rara e o Isturisa foi designado « medicamento órfão » (medicamento utilizado em doenças raras) em 15 de outubro de 2014. O Isturisa se mostrou eficaz na redução dos níveis elevados de cortisol em doentes com síndrome de Cushing. Os efeitos secundários são considerados controláveis através do ajustamento da dose ou pela interrupção temporária do tratamento. A referida autoridade também publicou que o Isturisa demonstrou ser eficaz na redução dos níveis de cortisol num estudo principal que incluiu 137 doentes com síndrome de Cushing. Todos os pacientes foram inicialmente tratados com Isturisa durante 26 semanas. A dose foi ajustada para cada paciente até que seus níveis de cortisol estivessem sob controle e dentro da normalidade. [\[4\]](#)

A Agência Europeia de Medicamentos concluiu que os benefícios de Isturisa são superiores aos seus riscos e o medicamento pode ser autorizado para utilização na UE. Um resumo sobre o medicamento e as justificativas que subsidiaram a autorização na União Europeia podem ser encontradas neste documento: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgiclfefindmkaj/https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/isturisa-epar-medicine-overview_pt.pdf

A autoridade do Canadá, publicou em 2020, as indicações para novos medicamentos aprovados pela FDA, EMA e/ou Health Canada, nesta relação consta, na página 2, o medicamento Osilodrostat (Isturisa), aprovado para tratar adultos com doença de Cushing que não podem ser submetidos à cirurgia na glândula hipófise ou foram submetidos à cirurgia, mas ainda têm a doença. [\[5\]](#)

A Agência da Austrália (TGA) também aprovou o registro do Isturisa em 06 de maio de 2022, segundo a TGA a decisão foi baseada nas informações de qualidade (química e fabricação), não clínicas (farmacologia e toxicologia), clínicas (farmacologia, segurança e eficácia) e do plano de gerenciamento de risco apresentadas pelo patrocinador. O perfil benefício-risco do Isturisa foi considerado favorável para o uso terapêutico aprovado. [\[6\]](#)

2.2. **Do tratamento**

O tratamento depende da causa e pode incluir cirurgia, radioterapia, quimioterapia ou medicamentos para reduzir o cortisol.

Portanto, quanto mais medicamentos estiverem disponíveis no mercado para o tratamento da Síndrome de

Cushing e com diferentes princípios ativos, mais opções terapêuticas poderão ser utilizadas pelos médicos para o tratamento da doença.

2.3. **Da manifestação da QMED e GGEMD**

Esta Diretoria relatora utilizou as manifestações da Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (QMED) e da Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF) acostadas no primeiro pedido, uma vez que se configura de mesmo teor.

A seguir, destaca-se os principais pontos da NOTA TÉCNICA Nº 27/2023/SEI/QMED/GGEMD/DIRE2/ANVISA e da Nota Técnica 63 (2524033).

AGQMED informou que o novo marco regulatório de IFAs é composto pelas Resoluções RDC 359/2020, 361/2020 e 362/2020. A aprovação deste arcabouço representou um grande avanço para a formalização da internalização dos Guias do ICH referentes às ações de insumos farmacêuticos ativos sintéticos, além de instituir e estabelecer o ciclo de vida da CADIFA, categorizar suas mudanças e estabelecer critérios para a sua suspensão e seu cancelamento.

Destaca-se o avanço técnico obtido com os novos requerimentos que, alinhados às melhores práticas internacionais, trazem maior robustez regulatória à Agência. A regra de transitoriedade, estabelecida em um prazo de três anos, foi fruto de amplo debate, por meio de consultas públicas, seminários, consultas dirigidas, grupos de trabalho interno e misto ao setor regulado e representou, no entendimento da QMED, tempo suficiente para que as empresas amadurecessem os novos entendimentos, bem como se programassem na realização de novos projetos.

No caso em tela, a empresa relata a obtenção de resultados insatisfatórios para um lote em estabilidade, sendo, portanto, necessária a fabricação de um novo lote. A QMED entende que esse caso não foi fruto de situações que fogem do controle da empresa, como por exemplo as situações enfrentadas no contexto da pandemia de COVID-19 e que resultados fora de especificação devem ser investigados de forma profunda pela empresa, podendo ser oriundos de problemas de qualidade e de desenvolvimento.

Por fim, a QMED ponderou que, caso confirmado o enquadramento como tratamento para doença rara, o registro do medicamento pode ser priorizado, nos termos da RDC 205/2017.

A GESEF em sua manifestação, por meio da Nota Técnica 63 (2524033), informou que de acordo com o Instituto Nacional de Diabetes e Doenças Digestivas e Renais (NIDDK) do National Institute of Health (NIH) dos Estados Unidos, a síndrome de Cushing é um distúrbio que ocorre quando o corpo produz muito hormônio cortisol durante um longo período de tempo. A síndrome de Cushing pode causar problemas de saúde como ataque cardíaco e acidente vascular cerebral, coágulos sanguíneos nas pernas e pulmões, infecções, perda óssea e fraturas, pressão alta, níveis de colesterol não saudáveis, depressão ou outras alterações de humor, perda de memória ou dificuldade de concentração, resistência à insulina e pré-diabetes, diabetes tipo 2. Embora a síndrome de Cushing geralmente possa ser curada, ela pode ser fatal se não tratada.

Ainda de acordo com o NIDDK, a síndrome de Cushing endógena é rara. As estimativas variam de cerca de 40 a 70 pessoas em cada milhão.

Dados do Uptodate [\[7\]](#) relatam que as estimativas da incidência de síndrome de Cushing são imprecisas e provavelmente subestimam a incidência de síndrome de Cushing iatrogênica, hipercortisolismo leve não diagnosticado e síndrome

de corticotrofina ectópica (ACTH). O Uptodate cita ainda que Cushing dependente de ACTH hipofisário causa 65 a 70 por cento da síndrome de Cushing. A incidência relatada foi de 1,2 a 2,4 por milhão por ano em estudos europeus de base populacional e 6,2 a 7,6 por milhão de pessoas-ano nos Estados Unidos.

O parecer público do FDA referente à aprovação de registro do medicamento Isturisa considera a Síndrome de Cushing como doença rara, conforme informação extraída do documento Summary Review, disponível na página do FDA, e traduzida livremente abaixo:

A síndrome de Cushing endógena (SC) é um distúrbio multissistêmico grave que resulta da superprodução de cortisol pelas glândulas adrenais. A SC é uma doença rara, com incidência de 0,7 para 2,4 por milhão por ano.

A agência europeia também considerou a síndrome de Cushing como doença rara conforme trecho contido em sua página eletrônica sobre a designação órfã para o tratamento da síndrome de Cushing do medicamento Isturisa:

No momento da designação, a síndrome de Cushing afetava menos de 1 em 10.000 pessoas na União Europeia (UE). Isso foi equivalente a um total de menos de 51.000 pessoas e está abaixo do limite para designação de órfãos, que é de 5 pessoas em 10.000.

Não foram localizados dados epidemiológicos oficiais no Brasil relativos à síndrome de Cushing.

Desta forma, a GESEF concluiu que baseado nos dados apresentados, considera que a síndrome de Cushing (SC) endógena se enquadraria na definição de doença rara prevista RDC 205/2017 (aquela que afeta até sessenta e cinco pessoas em cada cem mil indivíduos).

2.4. **Das considerações e pedido da empresa**

Neste pedido excepcional, a empresa informa que a responsável pela fabricação do produto possui Certificado de Boas Práticas de Fabricação vigente emitido pela Anvisa e pela autoridade sanitária do país de origem, comprovando o cumprimento das boas práticas de fabricação para Isturisa®.

O ponto crítico do pedido para o registro da concentração de 1 mg deste medicamento é que a posologia recomendada para a dose inicial é de 2mg duas vezes ao dia, podendo ser gradualmente aumentada de acordo com a resposta individual, tolerabilidade e níveis de cortisol no corpo, até a dose máxima de 30mg duas vezes ao dia, a fim de normalizar os níveis de cortisol no corpo.

Dados mundiais apresentam incidência estimada em 0,7 a 2,4 novos casos por milhão de pessoas por ano (Sharma et al, 2015) e sua prevalência em 39-79 casos por milhão; afeta mais comumente adultos entre 20 e 50 anos e tem uma preponderância para o sexo feminino (Lacroix A, Feelders RA, Stratakis, CA et al (2015) Cushing's syndrome Lancet).

Devido ao estado de hipercortisolismo crônico, a Síndrome de Cushing endógena está associada à morbidade significativa e, quando não tratada, em aumento da mortalidade significativa (Sharma et al, 2015). A mortalidade da Síndrome de Cushing está associada, principalmente às complicações cardiovasculares causadas, bem como trombose venosa e ao maior risco de infecções (Pivonello et al, 2015). No entanto, as manifestações clínicas são várias, e incluem resistência à insulina, síndrome metabólica, hipertensão, dislipidemias, osteoporose, alterações psiquiátricas (envolvendo ansiedade e depressão). (Newell-Price et al, 2006; Pivonello et al, 2015).

Os medicamentos atualmente disponíveis para tratamento da Síndrome de Cushing são classificados em três categorias, a depender de seu sítio de ação: fármacos direcionados à hipófise, bloqueadores de receptores de cortisol e inibidores da esteroidogênese adrenal. Em conjunto, embora o perfil de benefício/risco desses medicamentos possa ser

considerado positivo, ainda há muito espaço para melhorias no tratamento médico da Síndrome de Cushing endógena. Além disso, com exceção da pasireotida (aprovado para a Doença de Cushing, uma das doenças englobadas dentro da Síndrome de Cushing endógena), nenhum dos medicamentos atualmente aprovados/usados para o tratamento da Síndrome de Cushing foi avaliado em estudos rigorosos, prospectivos, bem projetados e controlados.

O tratamento com osilodrostate proporciona um rápido início e um controle de longo prazo dos parâmetros bioquímicos da atividade da doença, que estão associados a evidências robustas de melhorias progressivas nos sinais clínicos, sintomas e comorbidades, incluindo uma melhoria nos fatores de risco cardiovasculares. Também, há melhora nos níveis de depressão o que mostra-se bastante relevante, já que a depressão representa o distúrbio psiquiátrico mais frequente e grave associado ao hipercortisolismo endógeno crônico, e pode ser fatal (Pivonello et al, 2015).

Em reunião, a empresa informou que estudos clínicos fase 3 foram realizados em 4 centros no Brasil, sendo 2 em São Paulo, 1 em Rio de Janeiro e 1 em Ceará, portanto há médicos cientes da condução clínica e pacientes que já fazem uso.

2.5. **Das considerações da Segunda Diretoria**

A empresa informou à Segunda Diretoria que o protocolo manual para o registro deste medicamento foi realizado no dia 31/01/2023.

O medicamento é indicado para doença rara e a GGMed avaliará sua inserção à luz da RDC 205/2017, cujo cerne da discussão, que culminou na publicação desta resolução, foi justamente dar celeridade à análise de opções terapêuticas de doenças raras sem dispensar a comprovação da segurança, eficácia e qualidade.

Ressalta-se que no Brasil não há medicamento a base de osilodrostate registrado, ou seja, trata-se de IFA inédito no país e o Isturisa® poderá ser uma nova opção terapêutica com indicação mais ampla, melhor perfil de segurança e eficácia, de fácil administração e que pode melhor consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes com Síndrome Cushing, reduzindo a morbidade e mortalidade associadas a doença. Deste modo, seu registro é relevante.

Sobre o entendimento da GGMed quanto ao resultado ao estudo de estabilidade, está é uma questão a ser avaliada no conjunto de dados do dossiê de registro e não é o foco da discussão da excepcionalidade. A princípio, esta Segunda Diretoria entende que não há incremento de risco com a fabricação de novos lotes após 1º de fevereiro, uma vez que a empresa cumpriu a regra para as demais concentrações.

Considerando a importância clínica deste medicamento, único para a indicação, este pedido de excepcionalidade está em discussão pela quarta vez, trata-se de singular excepcionalidade, justificável pelo maior risco sanitário que seria a falta de tratamento adequado ao paciente, e pela necessidade de garantir o acesso a esses pacientes de alternativa terapêutica para sua enfermidade, desta forma, a atuação sanitária deve minimizar, dentro do possível, os riscos associados.

No último debate, alguns esclarecimentos foram solicitados por algumas diretorias.

Assim, por meio do Despacho 21 (2847613), a Gerência de Eficácia e Segurança foi questionada quanto a existência de alternativas terapêuticas para a doença rara Síndrome de Cushing e informou que não foi possível identificar nenhum medicamento contendo registro válido para tal indicação.

A empresa Recordati Rare Diseases foi informada sobre a necessidade de se complementar informações, solicitadas por um dos diretores, por meio de dois canais, SAT e mensagem eletrônica. Desta forma, protocolou Aditamento ao pedido de excepcionalidade (2848836).

Conforme já informado, o medicamento é aprovado pelo FDA, EMA, Health Canada e TGA. Ainda que não seja o foco da discussão, registra-se que o preço praticado nos países em que há sua comercialização variam entre € 1302,70 a €45.591, a depender da sua concentração.

Esclareceu a empresa que conforme Resolução CMED nº 2, de 05 de março de 2004, e alterações, o novo produto ISTURISA® (fosfato de osilodrostate) será classificado como categoria I. O Preço Fábrica proposto considerando a legislação mencionada, com 18% ICMS e 12% PIS/COFINS, será de R\$ 9.792,10 (1mg) / R\$ 42.272,67 (5mg) e R\$41.136,21 (10mg).

A empresa repisou que o ISTURISA® (fosfato de osilodrostate) é um medicamento órfão indicado para o tratamento de adultos com Síndrome de Cushing endógena (SC), um grupo de doenças raras caracterizadas pela produção excessiva do hormônio cortisol pelas glândulas adrenais, que podem levar a uma série de comorbidades e aumentar a mortalidade dos pacientes (principalmente causada por doenças cardiovasculares e infecciosas) quando não tratada. Afeta mais comumente adultos entre 20 e 50 anos e tem uma preponderância feminina. O tratamento inicial da Síndrome de Cushing envolve cirurgia para remoção do tumor, podendo ocorrer a implementação de terapia medicamentosa até a cirurgia ocorrer para melhorar a condição clínica do paciente antes da cirurgia. No entanto, a cirurgia nem sempre é curativa a longo prazo, pois apresenta taxa de recorrência de até 60% em 10 anos.

A segunda linha de tratamento é terapia medicamentosa para pacientes para os quais a cirurgia não foi curativa, ou não é indicada. Porém atualmente existe um déficit de terapias farmacológicas eficazes, uma vez que as terapias disponíveis são capazes de controlar a Síndrome de Cushing em aproximadamente 50% dos pacientes, e estão associadas a desvantagens individuais, como, por exemplo, dificuldade na administração, perfil de segurança abaixo do ideal e escape.

Os medicamentos atualmente disponíveis para tratamento da Síndrome de Cushing são classificados em três categorias, a depender de seu sítio de ação:

- fármacos direcionados à hipófise,
- bloqueadores de receptores de cortisol, e
- inibidores da esteroidogênese adrenal.

Com exceção da pasireotida (aprovado para a Doença de Cushing), nenhum dos medicamentos atualmente aprovados/usados para o tratamento da Síndrome de Cushing foi avaliado em estudos rigorosos, prospectivos, bem projetados e controlados. A empresa Recordati detém o registro dos medicamentos Signifor®LP (pamoato de pasireotida, apresentado na forma de pó para suspensão injetável) e Upelior® (diaspartato de pasireotida, apresentado na forma de solução injetável), ambos indicados para tratamento de Doença de Cushing em adultos, nos quais a cirurgia hipofisária não é uma opção ou não foi curativa. Apesar de semelhantes, a Doença de Cushing e a Síndrome de Cushing endógena são quadros distintos, em que a Doença de Cushing é uma das formas da síndrome endógena. Sendo assim, o medicamento ISTURISA® (fosfato de osilodrostate) possui indicação específica, mais ampla, podendo ser utilizado como tratamento para mais pacientes.

O produto apresenta muitas vantagens em relação aos medicamentos já utilizados, e seu risco-benefício é positivo quando comparado às terapias medicamentosas existentes, se

administrado dentro da dose diária recomendada.

Até o momento, a empresa informou que não existem outros medicamentos disponíveis no Brasil para a mesma indicação terapêutica. Dessa forma, no Brasil o ISTURISA® (fosfato de osilodrostate) será uma nova opção terapêutica com indicação específica, mais ampla, melhor perfil de segurança e eficácia, de fácil administração e que consideravelmente a qualidade de vida dos pacientes com SC, reduzindo a morbidade e mortalidade associadas a doença.

A empresa estimou a existência de 3530 pacientes em potenciais a serem tratados com ISTURISA® (fosfato de osilodrostate) na indicação proposta em bula. Para o cálculo de pacientes, utilizou-se os seguintes dados epidemiológicos internacionais:

- Incidência da Síndrome de Cushing Endógena estimada em 0,7-2,4 por milhão por ano^[81] ; ou seja, de 148 a 506 novos casos anualmente no Brasil.

- Entre os casos de Síndrome de Cushing Endógena, a Doença de Cushing (tumor hipofisário) é a mais comum (81%) e é estimada em ~40 casos por milhão.

Desta forma, estima-se que haja ~8.400 pacientes vivendo com a Doença de Cushing no Brasil. Destes, calcula-se que 80% vão para cirurgia, com taxas de cura de até 60%. Dos demais pacientes não elegíveis a cirurgia (20%), 50% são tratados com adrenalectomia bilateral ou radioterapia.^[91]

Portanto, 40% dos pacientes não curados com cirurgia e 50% daqueles não elegíveis a cirurgia são elegíveis ao tratamento com o medicamento ISTURISA®, representando 2690 e 840, respectivamente, totalizando 3530 pacientes.

Não olvidemos que o registro de medicamentos se fundamenta em três critérios essenciais: qualidade, segurança e eficácia, assegurando que os medicamentos destinados aos pacientes possuam qualidade apropriada e proporcionem uma relação benefício-risco positiva.

O registro sanitário atua como um ponto de equilíbrio entre os interesses das empresas produtoras de medicamentos, que buscam registrar seus produtos, e os interesses da saúde pública, zelando por sua proteção.

Assim, para proteger a saúde pública e garantir a disponibilidade de medicamentos de alta qualidade, seguros e eficazes para os cidadãos brasileiros, é imperativo que os medicamentos sejam criteriosamente e rigorosamente avaliados e, antes de serem disponibilizados no mercado nacional.

Dentro do arcabouço legal brasileiro destinado ao controle sanitário de medicamentos, cabe à Anvisa a avaliação dos aspectos de qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos para sua comercialização e uso na população brasileira. Em suma, no contexto da regulamentação de medicamentos no Brasil, a Anvisa desempenha três atribuições fundamentais:

- Proteger a saúde pública, garantindo que apenas os medicamentos com um perfil benefício-risco favorável sejam aprovados e, portanto, registrados;

- Fornecer informações apropriadas sobre os medicamentos disponíveis para que os gestores públicos e privados, prescritores e os pacientes possam tomar decisões informadas sobre a aquisição e uso; e

- Não impor impedimentos regulamentares desnecessários que impeçam a disponibilidade de medicamentos capazes de melhorar a saúde pública.

Cabe destacar que nas avaliações que antecedem o registro dos medicamentos, a Anvisa segue os padrões internacionalmente estabelecidos pela Organização Mundial da

Saúde - OMS, bem como pelo Conselho Internacional para Harmonização de Requisitos Técnicos para Medicamentos de Uso Humano (ICH, em sua sigla em inglês), principais referências mundiais na matéria. A Anvisa não só segue os padrões acordados internacionalmente, como também participa do processo de construção dos guias e diretrizes dessas instituições. Os padrões adotados pela Anvisa também são convergentes com os das principais autoridades reguladoras estrangeiras, entre elas a *Food and Drug Administration - FDA/EUA* e a *European Medicine Agency - EMA/Comunidade Europeia*, sendo os requisitos específicos de produtos de interesse mundial também discutidos em fóruns como o ICMRA - *International Coalition of Medicines Regulatory Authorities*.

O sistema regulamentar para o registro de medicamentos no Brasil desempenha um papel fundamental, proporcionando aos pacientes acesso a tratamentos eficazes, garantindo a segurança dos mesmos e fomentando o desenvolvimento clínico de novas terapias. Nesse contexto, os pacientes, a comunidade médica, o governo e a indústria farmacêutica compartilham um interesse comum na eficiência, transparência e solidez do sistema, fundamentando as decisões em evidências científicas robustas e precisas.

A Anvisa tem implementado práticas de confiança regulatória com resultados satisfatórios em termos de eficiência. No entanto, é crucial esclarecer que a decisão final sobre o registro de medicamentos no Brasil é soberana. Leva em consideração a adequação do medicamento ao perfil da população, o nível de tolerância ao risco e as responsabilidades legais dos detentores de registro.

É importante ainda salientar que após a obtenção do registro, a empresa deve monitorar o medicamento ao longo de seu ciclo de vida, gerenciando mudanças, reações adversas, queixas técnicas e garantindo a qualidade em todas as etapas da cadeia logística.

A disponibilização de medicamentos registrados oferece uma oportunidade de investimentos na fabricação, comércio e venda destes produtos farmacêuticos, bem como, pode resultar em aumento na pesquisa e desenvolvimento de novas tecnologias médicas. Por sua vez, os medicamentos registrados trazem benefícios sociais e econômicos para os pacientes e a comunidade em geral e favorecem o alcance dos objetivos da cobertura universal de saúde e do desenvolvimento sustentável, os quais devem ser capazes de proporcionar o acesso a produtos de saúde com qualidade, segurança e eficácia pelos brasileiros.

O registro de medicamentos assegura que os medicamentos destinados aos pacientes possuam qualidade apropriada e proporcionem uma relação benefício-risco positiva. Colocamos os pacientes em primeiro lugar em tudo o que fazemos, durante todo o ciclo de vida dos produtos que regulamentamos. Utilizamos rigorosamente a ciência e os dados para informar as nossas decisões, permitindo a inovação e favorecendo que os medicamentos registrados no Brasil sejam disponibilizados aos brasileiros, tanto no ambiente da assistência pública e privada, conforme os parâmetros de qualidade, eficácia e segurança.

Repisa-se, portanto, que em situações excepcionais, justificáveis pelo maior risco sanitário que seria a falta de tratamento adequado ao paciente, e pela necessidade de garantir o acesso a esses pacientes de alternativas terapêuticas para suas enfermidades, a atuação sanitária deve minimizar, dentro do possível, os riscos associados.

É neste contexto que entendo ser aplicável, a adoção desta excepcionalidade para permitir a análise do processo de registro do medicamento Isturisa e casos todos os demais elementos do dossiê levem ao resultado positivo para a relação benefício/risco, o medicamento possa ser registrado no Brasil,

desde que a empresa inicie o processo para certificação de boas práticas de fabricação do insumo farmacêutico ativo.

3. **Voto**

Em síntese, considerando:

- que a GESEF concluiu que, baseado nos dados apresentados, considera que a síndrome de Cushing (SC) endógena se enquadraria na definição de doença rara prevista RDC 205/2017;
- que o medicamento é aprovado pelo FDA, EMA, Health Canada e TGA;
- que não existe outro medicamento no Brasil para a mesma indicação terapêutica;
- que a empresa informou que a fabricante do produto possui Certificado de Boas Práticas de Fabricação vigente emitido pela Anvisa e pela autoridade sanitária do país de origem;
- o balançobenefício-risco favorável, referente à oportunidade de se ampliar o acesso a mais um medicamento registrado pela Anvisa;
- a informação fornecida pela empresa de que os resultados dos estudos de estabilidade disponíveis até o momento estão de acordo com a especificação;
- estudos clínicos fase 3 foram realizados em 4 centros no Brasil, sendo 2 em São Paulo, 1 em Rio de Janeiro e 1 em Ceará, portanto há médicos cientes da condução clínica e pacientes que já fazem uso;
- a concentração de 1mg ser essencial para a titulação dos pacientes, sem a qual o registro seria inviabilizado e conseqüentemente, o tratamento de vários pacientes que poderiam se beneficiar do uso do produto,

Manifesto-me FAVORÁVEL para que a empresa possa apresentar no pedido de registro do medicamento Isturisa® na apresentação de 1 mg, a fabricação dos lotes após o dia 01 de fevereiro de 2022 sem os requisitos do artigo 23-A da RDC 361/2020, conforme disposto no Art. 8º, contudo a empresa deve providenciar, pelo menos o protocolo da Certificação de Boas Práticas de Fabricação do fabricante do IFA antes da publicação do registro.

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

[1] <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32141023/>

[2] chrome-

extension://efaidnbmnnnibpcajpcgltclfindmkaj/https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/isturisa-epar-product-information_pt.pdf

[3] <https://www.niddk.nih.gov/health-information/endocrine-diseases/cushings-syndrome#:~:text=kidneys%2C%20make%20cortisol,-How%20common%20is%20Cushing's%20syndrome%3F,people%20out%20of%20every%20million>

[4] <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/isturisa>

[5] https://www.canada.ca/content/dam/pmprb-cepmb/documents/npduis/analytical-studies/meds-entry-watch/MEW_Supplements2020_EN.pdf

[6] <https://www.tga.gov.au/resources/auspmd/isturisa>

[7] <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-and-clinical-manifestations-of-cushing-syndrome#:~:text=The%20reported%20incidence%20was%201.2,on%20'Cushing%20disease'>

[8] Sharma ST et al. Clin Epidemiol 2015;7:281; 2 . Newell-Price J et al. Lancet 2006;367:1605; 3 . Lindholm J et al. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:117

[9] Fleseriu M, Auchus R, Bancos J, et al. Lancet. 2021



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 25/03/2024, às 10:29, 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 **2873416** e o código CRC **66CE6A9B**.

Referência: Processo nº
25351.933791/2023-00

SEI nº 2873416

VOTO Nº 73/2024/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.933791/2023-00

Expediente nº 0401723/24-1

Analisado pedido excepcional da empresa Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos Ltda. alusivo ao não cumprimento da regra de transitoriedade disposta no artigo 8º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 361/2020 para o medicamento Isturisa® (fosfato de osilodrostate).

Área responsável: GG MED
Relatora: Meiruze Sousa Freitas

Subscritor deste Voto: Rômison Rodrigues Mota

Trata-se da análise do pedido excepcional apresentado pela empresa Recordati Rare Diseases Comércio de Medicamentos Ltda. para o não cumprimento da regra de transitoriedade disposta no artigo 8º da Resolução de Diretoria Colegiada - RDC nº 361/2020 para o medicamento Isturisa® (fosfato de osilodrostate), em caráter complementar ao que dispõe o Voto nº 64/2024/SEI/DIRE2/ANVISA (SEI 2873416), proferido pela Diretora Meiruze Sousa Freitas, relatora da matéria.

De forma resumida, o Voto nº 64/2024/SEI/DIRE2/ANVISA traz considerações da aprovação regulatória por diferentes autoridades sanitárias internacionais (EMA, Health Canada e TGA), relata as considerações técnicas da Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED) e da Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia

(GESEF), e descreve as considerações da empresa e da própria Segunda Diretoria (DIRE2).

Cabe destacar que a DIRE2 fez uma importante contextualização sobre a epidemiologia da doença e a importância clínica do medicamento, o qual, na hipótese da concessão do registro, será uma nova opção terapêutica para o tratamento da Síndrome de Cushing.

Adicionalmente ao já pontuado pela DIRE2, faço as seguintes considerações.

O pleito de excepcionalidade se restringe a uma (1 mg) das três apresentações (1 mg, 5 mg e 10 mg) solicitadas pela empresa para o registro. Pelas informações dispostas no processo, é importante ressaltar que a empresa teve a intenção de cumprir com o disposto no art. 8º da RDC nº 361/2020, uma vez que fabricou os três lotes da concentração de 1 mg em janeiro/2022, assim como fez para as demais concentrações. Ocorre que, em função de resultado insatisfatório no teste de estabilidade, foi necessária a fabricação de três novos lotes da referida concentração (1 mg), em data posterior a 01 de fevereiro de 2022.

Portanto, é forçoso concluir que se trata de situação particular e diferente daquela em que a empresa simplesmente não tivesse fabricado os lotes antes da data de transitoriedade do normativo citado. Salienta-se que não se discute, para esse caso, qualquer flexibilização dos requisitos para comprovação da qualidade, eficácia e segurança do medicamento.

Assim, além de todo o contexto clínico e da importância da apresentação de 1 mg para o tratamento, bastante debatidos pela relatoria, entendo ser razoável a aprovação do pleito, considerando o interesse público, visto que a medida tem o condão de prover, com mais celeridade, o acesso a uma opção terapêutica inédita para uma doença rara.

Diante do exposto, **acompanho a diretora relatora e VOTO pela aprovação do pleito de excepcionalidade** para permitir que a empresa apresente no pedido de registro do medicamento Isturisa® os dados dos lotes da apresentação de 1 mg, fabricados após 01 de fevereiro de 2022, devendo a empresa providenciar, pelo menos, o protocolo da Certificação de Boas Práticas de Fabricação do fabricante do IFA, antes da publicação do registro.

Solicito inclusão deste voto complementar no Circuito

Rômison Rodrigues Mota
Diretor
Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Romison Rodrigues Mota, Diretor**, em 01/04/2024, às 15:40, 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 **2884835** e o código CRC **D78F70B6**.

Referência: Processo nº
25351.933791/2023-00

SEI nº 2884835