

## **VOTO Nº 8/2022/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.934787/2021-99

Expediente nº 8554354/21-4

Solicitação de excepcionalidade da empresa Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A para aquisição de medicamento de referência (comparador) em território internacional (Romênia ou outros países) para fins de regularização do produto Doxopeg (doxorubicina lipossomal peguilado) e solicitação de isenção da necessidade de possuir amostras de retenção para o estudo de bioequivalência.

Área responsável: GGMED/DIRE2

Relator: Meiruze Sousa Freitas

### **1. Relatório e Análise**

Trata-se de solicitação de excepcionalidade para a empresa Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A para aquisição de medicamento de referência (comparador) em território internacional (Romênia ou outros países) para fins de regularização do produto Doxopeg (doxorubicina lipossomal peguilado) e solicitação de isenção da necessidade de possuir amostras de retenção para o estudo de bioequivalência.

A Gerência de Avaliação de Produtos Biológicos (GPBIO), área técnica afeta ao tema na Anvisa, manifestou acerca da Excepcionalidade por meio da NOTA TÉCNICA Nº 17/2021/SEI/CETER/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA (1725168).

A empresa fez uma contextualização detalhada do caso envolvendo as interações com a ANVISA sobre este tema e ao final pleiteou a Excepcionalidade para uso do medicamento de referência internacional.

O produto Doxopeg contendo o princípio ativo cloridrato de doxorubicina lipossomal peguilado, suspensão injetável de liberação prolongada, na concentração de 20 mg (processo nº 25351.016127/2004-23), foi registrado e até o presente momento não foram apresentados os ensaios comparativos (estudos de equivalência farmacêutica e bioequivalência) para comprovação de segurança, eficácia e qualidade e relação ao medicamento de referência.

Sendo assim, foi dada oportunidade à empresa de apresentar os ensaios comparativos utilizando o medicamento de referência até então registrado na Anvisa, Caelyx, cuja registro pertencia a empresa Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda. Entretanto houve

descontinuação definitiva com posterior cancelamento do registro do produto Caelyx em agosto/2021, culminando na sua exclusão da lista de medicamentos de referência da Anvisa.

Destaca-se o conceito de medicamento de referência conforme descrito na RDC 200/2017:

XXV - medicamento de referência - produto inovador **registrado no órgão federal responsável pela vigilância sanitária e comercializado no País**, cuja eficácia, segurança e qualidade foram comprovadas cientificamente junto ao órgão federal competente, por ocasião do registro (Lei nº 9.787, de 10/02/1999); (grifo nosso)

Tal fato culminou na retirada do produto Caelyx da lista de medicamento de referência, impedindo a Zodiac de adquirir tal produto no Brasil ou em território internacional para utilizá-lo como medicamento comparador.

A apresentação de tais estudos deveria ter sido realizada no segundo semestre de 2020 mas foi adiada por solicitação da empresa (documento SEI nº 1172891) devido aos efeitos relacionados ao surto do novo corona vírus. Anteriormente a este momento, por meio dos ofícios 2192554/19-2 e 2479334/19-5 a empresa Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A obteve autorização para adquirir o medicamento de referência no Centro de Distribuição da empresa Janssen em lotes com destino à Romênia, utilizando-se do descrito no art. 9º da RDC 35/2012 que determina a disponibilização do medicamento de referência pelo detentor de registro transcrito a seguir:

Art. 9º As empresas detentoras do registro de medicamentos de referência que não estejam disponíveis no mercado nacional deverão disponibilizá-los para aquisição pelos interessados por meio de um distribuidor/estabelecimento comercial autorizado.

Entretanto, como neste momento o produto Caelyx se encontra com o registro cancelado e excluído da lista de medicamentos de referência, a aquisição de tal produto como medicamento de referência nos termos da RDC 35/2012 não é mais possível.

Sendo assim a empresa **solicita em caráter excepcional a possibilidade de adquirir o medicamento Caelyx na Romênia ou em outro país desde que o local de fabricação seja o mesmo daquele produto que poderia ser adquirido na Romênia.**

A empresa **também solicita a isenção da necessidade de possuir amostras de retenção dos produtos investigacionais a serem testados, Caelyx e Doxopég para o estudo de bioequivalência**, conforme descrito no item 16.1 da Resolução - RE nº. 894/2003 transcrito a seguir:

16.1. formulário para amostras de retenção (deve-se informar o número de unidades dos medicamentos teste e referência que deverão ser retidas, suficientes para repetir o ensaio. Essas amostras devem ser armazenadas em condições adequadas para preservar as características originais dos produtos até o vencimento de sua validade).

Como justificativa para tal isenção a empresa descreve que como o prazo de validade das amostras é pequeno (Caelyx 20 meses e Doxopég 18 meses) e com um cronograma de estudo extensos pela utilização de pacientes oncológicos, seria inviável a utilização das amostras de retenção para fins de repetição do estudo, caso necessário.

A GGMed informou que, de acordo com a regulamentação vigente, não há alternativa nesse momento para a empresa Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A realizar seus ensaios comparativos utilizando o medicamento Caelyx anteriormente registrado e comercializado no Brasil devido ao cancelamento do seu registro e exclusão do mesmo da lista de medicamentos de referência.

Sendo assim, vislumbra-se como única alternativa possível a utilização em caráter excepcional do medicamento Caelyx comercializado em território internacional. Em virtude da necessidade de garantir a qualidade do produto a ser utilizado como comparador, é

necessário que o medicamento Caelyx seja adquirido, em qualquer país membro signatário da Agência Europeia de Medicamentos (EMA), incluindo a Romênia. Ressalta-se que a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) é membro fundador do *International Council of Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use* (ICH) e aplica os requerimentos técnicos considerados de maior relevância e estão, aos poucos, sendo incorporados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA).

Conforme argumentado pela empresa, como o estudo de bioequivalência terá um cronograma extenso utilizando-se de pacientes oncológicos e considerando o prazo de validade curto dos produtos a serem testados, a manutenção de amostras de retenção em armazenamento com o objetivo de uma futura repetição do estudo não se mostra viável. Assim, é sugerido apenas a manutenção de amostras de retenção em quantidade mínima para fins de identificação dos produtos testados.

## 2. Voto

De todo o exposto, manifesto-me de forma **FAVORÁVEL** ao pedido de excepcionalidade relacionada à solicitação da empresa Zodiac Produtos Farmacêuticos S/A para:

- Utilização do medicamento Caelyx a ser adquirido na Romênia ou em qualquer outro país membro da Agência Europeia de Medicamentos (EMA).
- Dispensa de aquisição de amostras de retenção referente ao estudo de bioequivalência, com a condição que seja armazenado no Centro condutor do estudo pelo menos um frasco ampola de cada um dos produtos testados para fins de identificação dos mesmos.

Encaminho para decisão final da Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio do **Circuito Deliberativo**.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 21/01/2022, às 15:08, 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](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 **1727678** e o código CRC **A74A724B**.