

VOTO Nº 15/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.932130/2021-97

Expediente nº 0217202/22-5

Analisa o Pedido de excepcionalidade da empresa Eli Lilly do Brasil Ltda para a apresentação parcial dos dados de estabilidade de longa duração previsto pelo artigo 5º da RDC nº 318/2019, no momento do protocolo do pedido de registro do medicamento novo selpercatinibe.

Área responsável: GQMED/GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. **Relatório**

Trata-se de pedido de excepcionalidade protocolado pela Eli Lilly do Brasil Ltda, CNPJ 43.940.618/0001-44, para apresentação parcial dos dados de estabilidade de longa duração no momento do protocolo do pedido de registro do medicamento novo SELPERCATINIBE.

O referido medicamento é indicado para o tratamento de: (I) Pacientes adultos com câncer de pulmão de não-pequenas células avançado com fusão no gene *RET* que requer terapia sistêmica; (II) Pacientes adultos e pediátricos com 12 anos ou mais com câncer de tireoide avançado com fusão no gene *RET* que requer terapia sistêmica e que tenham progredido após tratamento prévio; (III) Pacientes adultos e pediátricos com 12 anos ou mais com câncer de tireoide medular avançado com mutação no gene *RET* que requer terapia sistêmica.

É apresentado na forma de cápsula dura, nas concentrações de 40 mg e 80 mg, para administração via oral. O seu mecanismo de ação se dá através da inibição seletiva da quinase associada ao receptor *RET*.

A empresa Eli Lilly do Brasil Ltda reuniu-se com a equipe técnica da Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia-GESEF e Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos-GQMED (parlatório nº 45971), em 11 de novembro de 2021 a fim de esclarecer que se trata de um medicamento para o tratamento de condições sérias debilitantes, que não possuem alternativas terapêuticas específicas disponíveis no Brasil. Dessa forma, de acordo com previsto no inciso I do artigo 3º da RDC nº 204/2017, a respectiva petição de registro é passível de priorização. Além disso, duas de suas indicações são destinadas também à população pediátrica o que também corrobora à sua priorização pela RDC nº 204/2017.

Em setembro de 2019, tendo em vista que SELPERCATINIBE se destina ao tratamento de doenças com alterações no gene *RET*, que podem ser consideradas raras, a

empresa contactou a ANVISA (pedido de reunião parlatório nº 34997) a fim de avaliar com a QQMED a possibilidade da utilização da via de doenças raras, prevista na RDC nº 205/2017 para o registro desse medicamento no Brasil, considerando os dados de estabilidade disponíveis na época e o prazo para a submissão previsto no artigo 18 da referida norma.

Nessa ocasião, foi esclarecido à empresa que o prazo de submissão no Brasil previsto na RDC deveria ser cumprido, e que deveriam ser enviados os dados de Zona IVB disponíveis naquele momento, ainda que somente os dados iniciais. Entretanto, devido à impossibilidade da empresa de iniciar os estudos de estabilidade nas condições Zona IVB antes do prazo de submissão previsto no artigo 18 da norma, não foi possível utilização do fluxo de doenças raras pela empresa.

Considerando a importância desse medicamento, a possibilidade de enquadramento do pedido de registro como prioritário, e o fato de que 6 meses de resultados de estudos de estabilidade de longa duração ($30^{\circ}\text{C}\pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\text{UR}\pm 5\%\text{UR}$) em andamento e estudos de estabilidade acelerado ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/75\%\text{UR}\pm 5\%\text{UR}$) concluídos estarão disponíveis para a submissão em janeiro de 2022, **a empresa propõe apresentar no ato no protocolo do pedido de registro: (I) 6 meses de resultados dos Estudos de Estabilidade de Longa Duração em andamento e (II) resultados de Estudos de Estabilidade Acelerados concluídos. Em cumprimento à exigência a ser exarada pela QQMED, a empresa encaminharia os resultados de 12 meses dos Estudos de Estabilidade de Longa Duração em andamento.**

Vale ressaltar que a empresa apresentará os resultados dos Estudos de Estabilidade em conjunto com a avaliação dos resultados obtidos conforme previsto na Seção II, Capítulo III da RDC nº 318/2019. Por último, a empresa entende que a proposta acima não traz prejuízo para a determinação do prazo de validade provisório do medicamento uma vez que 12 meses de resultados de Estudos de Estabilidade de Longa Duração em andamento estarão disponíveis em junho de 2022.

Para esta análise foi utilizada a manifestação da área afeta, a Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos-QQMED, por meio da NOTA TÉCNICA Nº 109/2021/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA.

2. Análise

A Resolução RDC nº 318/2019, que estabelece os critérios para a realização de Estudos de Estabilidade em medicamentos, dispõe no artigo 5º:

Art. 5º Para petições de regularização de IFA, registro de medicamento com novo IFA no país, deverão ser apresentados, no momento do protocolo, Estudos de Estabilidade de Longa Duração em andamento, com resultados de no mínimo 12 (doze) meses, acompanhados de Estudos de Estabilidade Acelerados concluídos.

Portanto, depreende-se da norma que o protocolo de registro com estudo de estabilidade de longa duração de no mínimo 12 meses é um ato vinculado para análise pelo revisor, não cabendo margem discricionária para o aceite de estudos de estabilidade de medicamentos com novo IFA no país cuja frequência de resultados seja menor que aquela estipulada pela legislação.

Nesse contexto, destaca-se ainda o caráter provisório do prazo de validade do produto, a depender da análise estatística dos resultados apresentados, limitado a adição de 12 meses, considerando o Estudo de Estabilidade Acelerado concluído e o Estudo de Estabilidade de Longa Duração em andamento.

Conforme informado no pleito, a empresa teria no ato do protocolo de registro

apenas 6 meses de resultados dos Estudos de Estabilidade de Longa Duração, juntamente com os resultados de Estudos de Estabilidade Acelerados concluídos, podendo cumprir com o requisito regulatório de 12 meses de estudo em andamento por meio do compromisso da área técnica em emitir notificação de exigência para complementação de dados de estabilidade.

Importante salientar que, conforme previsto pela Resolução RDC nº 204/2005, que regulamenta o procedimento de petições submetidas à análise pelos setores técnicos da ANVISA, não são passíveis de exigência técnica as petições que não estiverem instruídas com a documentação exigida quando do seu protocolo.

Adicionalmente, pontua-se que apenas pelo rito previsto pela Resolução RDC nº 205/2017 que o medicamento SELPERCATINIBE, se enquadrado como prioritário pelos requisitos da norma (como, por exemplo, indicação para tratamento de doença rara), poderia ser submetido com estudo de estabilidade de longa duração em andamento, conduzido de acordo com as condições de temperatura e umidade exigidas pelas legislações específicas, com os resultados que estivessem disponíveis até a data do protocolo. No entanto, conforme informado pela Eli Lilly no pedido de excepcionalidade, não seria possível para a requerente iniciar os estudos de estabilidade nas condições Zona IVB antes do prazo de submissão previsto na norma de rito especial.

Considerando que a empresa Eli Lilly se compromete a complementar os dados de estudo de estabilidade para o produto SELPERCATINIBE por meio de notificação de exigência a ser exarada pela área técnica, a GQMED/GGMED se posicionou favoravelmente ao pleito, em uma perspectiva de benefício risco. Informa-se ainda que o prazo de validade provisório será estabelecido após avaliação dos dados disponibilizados para manifestação final do revisor.

Não obstante, a excepcionalidade concedida para o protocolo de 6 meses de resultados dos Estudos de Estabilidade de Longa Duração em andamento e resultados de Estudos de Estabilidade Acelerados concluídos não exime a empresa de cumprir com todos os outros dispositivos previstos pelas normas para solicitação de registro de medicamentos com novo IFA no país.

3. Voto

Ante o exposto, considerando a relevância clínica do medicamento e a inexistência de alternativas terapêuticas específicas disponíveis no Brasil, Voto **FAVORAVELMENTE** à concessão da excepcionalidade para a apresentação no ato no protocolo do pedido de registro: (I) 6 meses de resultados dos Estudos de Estabilidade de Longa Duração em andamento e (II) resultados de Estudos de Estabilidade Acelerados concluídos. Em cumprimento à exigência a ser exarada pela GQMED, a empresa encaminhará os resultados de 12 meses dos Estudos de Estabilidade de Longa Duração em andamento.

Destaco ainda que a excepcionalidade concedida para o protocolo de 6 meses de resultados dos Estudos de Estabilidade de Longa Duração em andamento e resultados de Estudos de Estabilidade Acelerados concluídos não exime a empresa de cumprir com todos os outros dispositivos previstos pelas normas para solicitação de registro de medicamentos com novo IFA no país.

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

Meiruze Sousa Freitas

Diretora

Segunda Diretoria



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 21/01/2022, às 16:16, 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 **1742537** e o código

CRC **8495983B**.

Referência: Processo nº 25351.932130/2021-97

SEI nº 1742537