

VOTO Nº 142/2025/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.826554/2024-66

Expediente nº 0739044/25-7

Analisa a solicitação, em caráter excepcional, referente à isenção de controle de qualidade no Brasil para o medicamento Syfovre® (pegcetacoplana), solução injetável intravítrea, 15 mg/0,1 mL.

Requerente: OrphanDC G
Importação e Distribuição de
Produtos Farmacêuticos Ltda.

Área responsável: Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS)

Relator: Rômison Rodrigues Mota

1. Relatório

Trata-se de avaliação da solicitação, em caráter excepcional, apresentada pela empresa OrphanDC G Importação e Distribuição de Produtos Farmacêuticos Ltda., para a isenção de controle de qualidade no Brasil para o medicamento Syfovre® (pegcetacoplana), solução injetável intravítrea, 15 mg/0,1 mL (SEI 3345271).

A empresa reitera que o Syfovre® representa uma solução terapêutica inovadora e indispensável para o tratamento de atrofia geográfica (GA) e degeneração macular seca relacionada à idade. Apresenta-se, a seguir, uma síntese do racional e justificativas apresentados pela requerente.

A degeneração macular relacionada à idade (DMRI) é uma doença degenerativa e progressiva que acomete a área

central da retina (mácula), levando frequentemente a comprometimento da visão central. Pode ser classificada como seca, responsável pela maior parte dos casos (85%-90%), ou exsudativa, também denominada neovascular ou úmida (10%-15%). Na DMRI seca, ocorre a formação de drusas e alterações no epitélio pigmentar da retina (EPR), que pode evoluir para um estágio final denominado atrofia geográfica.

A DMRI é a principal causa de cegueira irreversível em indivíduos com mais de 50 anos nos países desenvolvidos. Estudos internacionais apontam para incidência e prevalência crescentes após essa faixa etária, com cerca de 30% da população com mais de 75 anos apresentando algum estágio dessa doença. No Brasil, um estudo encontrou prevalência de 23%-30% em pacientes com mais de 55 anos em um hospital de referência de Pernambuco. Outro estudo verificou prevalência de 31,5% em pacientes com mais de 80 anos em Veranópolis, no Rio Grande do Sul, e outro, ao estudar imigrantes e descendentes de japoneses em Londrina, no Paraná, registrou uma frequência total de 13% em pacientes com mais de 60 anos, sendo 1,3% com doença neovascular. Em meta-análise, com base em dados de outros países, sugere-se uma prevalência de DMRI no Brasil de 2,2% na faixa etária de 70- 79 anos e de até 10,3% em indivíduos com 80 ou mais anos.

Essas condições que impactam profundamente a qualidade de vida de milhares de pacientes são progressivas, debilitantes e atualmente carecem de terapias aprovadas no Brasil.

A empresa assevera que não existe no Brasil, atualmente, um tratamento aprovado para DMRI seca. O manejo destes pacientes é feito com suplementos nutricionais, como vitaminas C e E, zinco, cobre, luteína e zeaxantina e/ou com fotobiomodulação, tratamento não-invasivo que utiliza luz de baixa intensidade para estimular as células da retina.

Syfovre® (pegcetacoplane) é indicado para degeneração de mácula relacionada a idade (DMRI) seca e atrofia geográfica (GA), a forma avançada da DMRI seca. O uso do medicamento tem o potencial de reduzir significativamente a progressão da perda visual, mitigando as consequências devastadoras para os pacientes e seus cuidadores. Nesse contexto, a solicitação de autorização de isenção de controle de qualidade no Brasil reflete um esforço para equilibrar o acesso rápido ao medicamento com a manutenção de padrões robustos

de segurança e eficácia.

O medicamento Syfovre® possui características que justificam um tratamento regulatório adaptado, ou seja, uma excepcionalidade à norma que não previu tal condição. O medicamento, quando de sua produção, conta com o processo de peguilação, que é o processo de ligação de uma ou mais cadeias de polietilenoglicol (PEG) a uma molécula, aumentando sua estrutura molecular e complexidade. A pegcetacoplane, princípio ativo do Syfovre®, é um peptídeo cíclico de 15 aminoácidos conjugado a cada extremidade de uma molécula linear de polietilenoglicol.

Apesar de ser classificado como medicamento sintético, Syfovre® (pegcetacoplane) exige métodos de controle de qualidade altamente especializados, frequentemente utilizados em produtos biológicos como, por exemplo, as análises de identidade, teor e produtos de degradação feitas por cromatografia de fase reversa (RP-HPLC), técnica amplamente utilizada em bioquímica de proteína, e por cromatografia de exclusão de tamanho (SEC-HPLC), utilizada para separação de macromoléculas, ou ainda os bioensaios por ELISA, teste sorológico imunoenzimático.

Portanto, trata-se de um medicamento em condição peculiar: sintético, porém com estrutura semelhante a de produto biológico.

A empresa solicitante detalhou que o controle de qualidade integral é realizado na origem, com validação completa do transporte em conformidade com a RDC nº 430/2020. Estes processos garantem a estabilidade e a qualidade do medicamento desde a fabricação até a entrega aos pacientes brasileiros, minimizando quaisquer riscos associados à ausência de testes laboratoriais completos no Brasil.

A empresa destaca que, embora o IFA pegcetacoplane já tenha sido registrado para outra forma farmacêutica (Empaveli, solução para infusão subcutânea), uma indicação de Syfovre® para DMRI seca e GA configura um contexto terapêutico único. Esta inovação terapêutica atenderia a uma condição negligenciada no Brasil, para a qual não há alternativas disponíveis para os pacientes.

Além disso, a solicitação de excepcionalidade é plenamente respaldada pelos princípios de risco/benefício que orientam a regulação sanitária. A autorização pleiteada garante

que os recursos financeiros e operacionais possam ser alocados diretamente para a entrega do medicamento, acelerando o acesso dos pacientes brasileiros a essa alternativa terapêutica opcional.

A empresa esclarece que as indicações a serem pleiteadas na solicitação de registro do medicamento Syfovre® (DMRI seca e GA) não se enquadram na definição de doença rara estabelecida na RDC nº 205/2017 e, portanto, não há base regulamentar que possibilite a isenção de controle de qualidade local para o referido medicamento.

No que tange à aplicação da RDC nº 670/2022, a empresa argumenta que a obrigatoriedade de controle de qualidade local pode ser flexibilizada, desde que sejam atendidos os requisitos técnicos que garantam a segurança, eficácia e qualidade do medicamento durante o transporte e armazenamento. Como classificação, a cadeia fria será rigorosamente validada e os padrões internacionais de controle serão respeitados na origem. Esta abordagem já é amplamente aceita em outros mercados regulatórios, como na União Europeia e nos Estados Unidos, onde um medicamento à base de pegcetacoplana foi aprovado para uso intravítreo sem exigências adicionais de controle no destino.

A empresa destaca que a excepcionalidade solicitada não configura oposição às normas vigentes, mas uma interpretação adaptativa que leva em consideração a complexidade técnica do produto e a realidade do mercado brasileiro. A solicitação está em plena consonância com o objetivo de garantir o acesso ágil e seguro a medicamentos inovadores para condições médicas desamparadas.

Neste sentido, a empresa sugere como alternativa a adoção de um protocolo restrito de controle de qualidade no Brasil, limitado a parâmetros críticos para a segurança do paciente, aliado ao monitoramento rigoroso das condições de transporte e armazenamento. Esta proposta equilibra a necessidade de acesso rápido ao medicamento com a manutenção de padrões elevados de qualidade.

Concluindo, a empresa reitera que a concessão de excepcionalidade para o medicamento Syfovre® é essencial para ampliar o acesso dos pacientes brasileiros a um tratamento inovador e urgente, sem comprometer os padrões de segurança e eficácia estabelecidos pela Anvisa – configurando uma demanda clara de saúde pública.

É o relatório.

2. **Análise**

A fim de subsidiar a análise do pleito, as áreas técnicas afetas ao tema se manifestaram por meio de Notas Técnicas.

A Gerência de Inspeção e Fiscalização Sanitária de Medicamentos e Insumos Farmacêuticos (Gimed) exarou a Nota Técnica nº 422/2024/SEI/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (SEI 3318668), na qual concluiu que só há preço aprovado com o princípio ativo pegcetacoplana para o medicamento Empaveli, não havendo comercialização entre o ano de 2019 e primeiro semestre de 2024 de medicamentos com o princípio ativo pegcetacoplana no mercado nacional.

A Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED) se manifestou por meio da Nota Técnica nº 37/2024/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 3306949), na qual enfatizou que não houve submissão de registro sanitário junto à Anvisa para o referido produto. Conforme a alegação da empresa, o produto apresentado não poderia ser enquadrado nos termos da Resolução da Diretoria Colegiada - RDC nº 205/2017, por não ser medicamento novo, devido à existência de registro de medicamento contendo o IFA pegcetacoplana (Empaveli, solução para infusão, subcutânea, 54 mg/mL).

A GQMED ressalta que a dispensa de controle de qualidade em território nacional prevista na RDC nº 205/2017 se aplica apenas a 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. E, por isso, a isenção do controle de qualidade pelo importador para doenças raras é consequência de uma ponderação do risco/benefício em prol da garantia de acesso a medicamentos com baixa produção e consumo, mitigando o risco de inviabilização de registro destes medicamentos no país.

Não obstante, a aplicação da RDC nº 205/2017, conforme estabelecido em seu artigo 3º, inciso II, está condicionada ao conceito de novo medicamento, definido como "*aquele com insumo farmacêutico ativo (IFA) inédito no país para a doença rara específica*". Essa definição implica que a classificação como medicamento destinado a doenças raras é

aplicada exclusivamente no momento do registro inicial de medicamentos novos, contendo IFA inéditos.

No contexto apresentado, com a existência de registro de medicamento contendo o IFA pegcetacoplane (Empaveli, solução para infusão, subcutânea, 54 mg/mL), o medicamento Scyfovre® (pegcetacoplane) não seria considerado "novo medicamento" nos termos da normativa, já que o IFA não é inédito no país.

Consequentemente, o medicamento Scyfovre® (pegcetacoplane) não se qualifica para a supressão do controle de qualidade no Brasil, ainda que possa ser priorizado nos termos da RDC nº 204/2017.

A GQMED destaca que, conquanto reconheça as limitações apresentadas pela empresa, em 28/07/2023, a Procuradoria Federal junto à Anvisa emitiu o PARECER n. 00141/2023/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (SEI 2505168) com o seguinte entendimento:

a) não se configura situação de excepcionalidade a utilização de uma norma para disciplinar/deliberar uma circunstância cujo conteúdo já se encontra regulamentado por outra norma, nem **tampouco se configura excepcionalidade o tratamento do tema de forma contrária ao que se encontra expressamente disciplinado em uma norma, sob pena de incorrer em ilegalidade;** e

b) pedido de excepcionalidade só é viável juridicamente de análise no âmbito desta Agência **na hipótese de não haver norma para tratar da matéria ou na hipótese de haver norma, mas a mesma ser silente no trato do tema específico** objeto do pleito. (grifo nosso)

Nesse sentido, a GQMED entende que não cabe concessão da excepcionalidade em questão, visto que o pedido da empresa contraria expressamente o disposto no art. 8º da RDC nº 670/2022 quanto à necessidade de realização de ensaios completos de controle de qualidade em território nacional pela empresa importadora. Ademais, trata-se de matéria expressamente tratada em Resolução vigente.

A GQMED considera que os argumentos apresentados pela empresa em relação à complexidade do IFA, à especificidade dos métodos e à semelhança a um produto biológico não são aplicáveis à análise do pleito, por não configurarem elementos determinantes para supressão do controle de qualidade no Brasil. Entende, ainda, que

a justificativa de que a isenção do controle de qualidade local proporcionaria melhor alocação de recursos para benefício dos pacientes não é tecnicamente válida, visto que tal alocação está sob controle direto da empresa.

Assim, a área aduz que, embora a argumentação seja compreensível sob o ponto de vista empresarial, não possui relação direta com os requisitos técnicos e regulatórios que norteiam a isenção do controle de qualidade. Estes aspectos devem ser considerados pela empresa dentro de sua estratégia operacional, sem que se exija flexibilização das normas estabelecidas pela Anvisa para garantir a qualidade, segurança e eficácia dos medicamentos no Brasil de forma isonômica em relação a outras empresas importadoras e recíproca em relação a outras autoridades regulatórias mundiais, que estabelecem requisitos similares para a internalização de medicamentos fabricados em solo estrangeiro.

Diante dessa avaliação, a GQMED concluiu que o pedido de excepcionalidade formulado pela empresa não encontra respaldo técnico nos normativos vigentes. Considerando ainda o parecer jurídico emitido pela Procuradoria Federal junto à Anvisa, não haveria amparo para concessão da excepcionalidade solicitada, uma vez que o tema já é devidamente regulamentado pela RDC nº 205/2017 e RDC nº 670/2022.

Na condição de relatora do processo, a Quarta Diretoria da Anvisa diligenciou a Gerência de Produtos Biológicos (GPBIO) e a Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED) acerca da existência de medicamento registrado com indicação terapêutica para o tratamento de atrofia geográfica (GA) e degeneração macular relacionada à idade (DMRI) Seca.

A GPBIO, nos termos do Despacho nº 90/2025/SEI/GPBIO/GGBIO/DIRE2/ANVISA (SEI 3542047) informou que, em pesquisa realizada sobre as indicações dos produtos biológicos registrados, **não foram identificados medicamentos que estejam aprovados especificamente para o tratamento de GA.** No que se refere ao tratamento de DMRI, foram identificados quatro produtos com indicação para DMRI, mas **nenhum deles indicado para o tratamento da DMRI seca.**

Por sua vez, a GGMED informou acerca da indisponibilidade de ferramentas para a realização de buscas de medicamentos a partir de sua indicação terapêutica. No entanto, em busca realizada pelos termos "atrofia geográfica" e

"degeneração macular seca relacionada à idade" em ferramenta que consulta as bulas dos medicamentos cadastradas no bulário da agência, **não foram encontrados medicamentos com correspondência a tais termos** (SEI 3550582). Destacam que, ainda que haja outros produtos registrados para as indicações em questão, por ser a escolha da adequação do tratamento uma decisão médica, é possível que um produto não seja considerado substituível por outro, ainda que ambos tenham a mesma indicação.

Diante das manifestações técnicas, faço as seguintes considerações.

Inicialmente, é preciso destacar, de acordo com as informações acostadas ao processo, que **está caracterizada a ausência de tratamento específico para a atrofia geográfica (GA) e degeneração macular relacionada à idade (DMRI) seca**. Portanto, resta demonstrado o interesse público da demanda, uma vez que a promoção ao acesso a produtos destinados ao tratamento de condições clínicas sem alternativa terapêutica produz claros benefícios à saúde da população brasileira.

Ademais, a empresa justifica a impossibilidade da realização do controle de qualidade em território nacional em virtude da característica peptídica peguillada da molécula, que implica em uma maior complexidade dos métodos analíticos necessários a sua análise completa.

Nesse sentido, recorro que a própria Anvisa ao reconhecer, entre outras questões, a complexidade analítica envolvida na análise de moléculas de natureza biológica, nas quais se incluem moléculas peptídicas e peguilladas, editou a RDC nº 669, de 30 de março de 2022 (antiga RDC nº 234, de 17 de agosto de 2005), que dispõe sobre os requisitos mínimos para garantir a qualidade dos produtos biológicos importados. Resumidamente, essa Resolução exige a realização dos testes de controle de qualidade em território nacional ao mesmo tempo que estabelece condições para a sua isenção, como, por exemplo, possuir cadeia de transporte validada, de acordo com as características de estabilidade de cada produto a ser importado e monitorar continuamente a temperatura de conservação do produto ao longo do transporte. Dessa forma, é possível garantir a qualidade dos produtos biológicos importados disponibilizados à população brasileira.

Portanto, considerando a semelhança e

complexidade do produto Scyfovre® (pegcetacoplane) às moléculas de natureza peptídica e peguila, entendo que a concessão desse pleito de excepcionalidade atenderia aos princípios da razoabilidade e, principalmente, ao princípio da precaução, uma vez que há condições técnico-sanitárias para se garantir a qualidade do produto, sem a necessidade da repetição completa dos testes de controle de qualidade em território nacional.

Adicionalmente, nesse contexto de deliberação em caráter excepcional e considerando o exposto pela GQMED acerca da manifestação da Procuradoria Federal junto à Anvisa, importa citar o Despacho nº 00396/2023/GAB/PFANVISA/PGF/AGU (SEI 2505168), sobre as situações nas quais se considera viável juridicamente tal análise, transcrito, em parte, a seguir:

Importante novamente ratificar neste momento o posicionamento externado por este órgão jurídico em outras oportunidades no âmbito desta Agência no sentido de que:

a) não se configura situação de excepcionalidade a utilização de uma norma para disciplinar/deliberar uma circunstância cujo conteúdo já se encontra regulamentado por outra norma, nem tampouco se configura excepcionalidade o tratamento do tema de forma contrária ao que se encontra expressamente disciplinado em uma norma, sob pena de incorrer em ilegalidade; e

b) pedido de excepcionalidade só é viável juridicamente de análise no âmbito desta Agência na hipótese de não haver norma para tratar da matéria ou na hipótese de haver norma, mas a mesma ser silente no trato do tema específico objeto do pleito.

Em que pese o entendimento da Procuradoria Federal junto à Anvisa, entendo que a **avaliação dos casos concretos submetidos à Anvisa deve considerar, primordialmente, o impacto para a saúde pública e o interesse público do pleito.**

Nesse diapasão, cito a Constituição da República Federativa do Brasil de 1988, que, em seu art. 196, estabelece que:

Seção II

DA SAÚDE

Art. 196. A **saúde é direito de todos e dever do Estado**, garantido mediante políticas sociais e

econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua **promoção, proteção e recuperação**. (grifo nosso)

Recordo, ainda, o que estabelece o art. 6º da Lei nº 9.782, de 26 de janeiro de 1999, que define o Sistema Nacional de Vigilância Sanitária e cria a Anvisa:

Art. 6º A Agência terá por finalidade institucional **promover a proteção da saúde da população**, por intermédio do controle sanitário da produção e da comercialização de produtos e serviços submetidos à vigilância sanitária, inclusive dos ambientes, dos processos, dos insumos e das tecnologias a eles relacionados, bem como o controle de portos, aeroportos e de fronteiras. (grifo nosso)

Adicionalmente, destaco que a presente avaliação coaduna-se com a missão institucional desta Agência, de "Promover e proteger a saúde da população brasileira, atuando com excelência científica na regulação dos produtos, serviços e ambientes sujeitos à vigilância sanitária, fomentando o acesso, reduzindo riscos e apoiando o desenvolvimento do país em ação integrada ao Sistema Único de Saúde".

Assim, ainda que à luz do supracitado entendimento jurídico o caso em tela não seria passível de ser tratado em caráter excepcional, visto que a exigência para a realização do controle de qualidade em território nacional dos medicamentos importados já se encontra regulamentado na RDC nº 670, de 30 de março de 2022, é forçoso concluir que **a negativa do presente pleito implicará em prejuízo à saúde da população brasileira, considerando, notadamente, que a negativa poderá impossibilitar o acesso a um produto inovador, indicado para uma condição clínica negligenciada**. Ademais, é preciso reiterar que não há qualquer preocupação quanto aos aspectos de qualidade, eficácia e segurança do quantitativo objeto do pleito, considerando as condicionantes a serem cumpridas pela empresa. Dessa forma, a negativa à solicitação da empresa tem o potencial de prejudicar a promoção da saúde da população, contrariando a Constituição Federal do Brasil, a Lei nº 9.782/1999 e a missão institucional da Anvisa.

Dessa forma, entendo que os **benefícios se sobrepõem aos riscos** para a aprovação da excepcionalidade, atendendo, portanto, ao interesse público, e

desde que a empresa adote as seguintes medidas:

- a) utilize sistemas de transporte adequadamente qualificados para manter a temperatura de conservação do produto ao longo de todo o transporte;**
- b) execute a validação de transporte abrangendo as rotas possíveis de envio do produto para o Brasil;**
- c) realize o monitoramento contínuo da temperatura ao longo do transporte internacional;**
- d) adote o protocolo restrito de controle de qualidade no Brasil, limitado a parâmetros críticos para a segurança do paciente, conforme a proposta da empresa.**

Adicionalmente, diante desse caso concreto, entendo que é pertinente promover uma reflexão sobre o tratamento dos pleitos de excepcionalidade, os quais, como o próprio nome diz, devem estar circunstanciados apenas a situações muito específicas e excepcionais. Nesse sentido, a excepcionalidade não pode se tornar via ordinária para apreciação de pleitos específicos de empresas pela Diretoria Colegiada da Anvisa. Quando o Colegiado aprova um ato normativo, a expectativa é de que as regras dispostas sejam razoáveis e perfeitamente atendidas na maioria dos casos. Ocorre que, pontualmente, pode haver situações fortuitas e fatos supervenientes nos quais a aprovação em caráter excepcional se torna a única opção viável para garantir a continuidade de produto ou serviço que atenderá ao interesse público. Vale salientar, ainda, que, para a maioria dos casos concretos, a existência de situações excepcionais não necessariamente indica a obsolescência ou a necessidade de alteração do respectivo ato normativo. Muitas vezes, a regra vigente permanece atual e razoável, atendendo plenamente às expectativas regulatórias e sendo aplicável à grande maioria das situações. Assim, para muitos casos, a alteração dos atos normativos não seria solução factível para evitar a submissão de solicitações em caráter excepcional.

Por fim, entendo que as premissas dispostas no Despacho da Procuradoria Federal junto à Anvisa devem ser verificadas a fim de avaliar se há condições ou não de admitir determinado pedido em caráter excepcional. No entanto,

observar de forma literal tais premissas, sem que seja feita uma avaliação holística do caso concreto e de toda a conjuntura que o cerca, especialmente o impacto de tal decisão para a saúde pública, poderá, em muitos casos, causar prejuízos imensuráveis à saúde da população brasileira. Tal desfecho iria de encontro com a Constituição Federal do Brasil, além do que dispõem a Lei de criação da Anvisa, Lei nº 9.782/1999, e a própria missão institucional da Agência. Dessa forma, para as situações nas quais o entendimento exposto pela Procuradoria Federal junto à Anvisa impediria a análise em caráter excepcional, considero ser fundamental a avaliação do impacto para a saúde e do interesse público, para que a decisão sobre admissibilidade do pleito seja mais precisa e efetiva no contexto da saúde pública.

3. **Voto**

Tendo em vista o exposto, manifesto-me de forma **FAVORÁVEL** à autorização, em caráter excepcional, solicitada pela empresa OrphanDC G Importação e Distribuição de Produtos Farmacêuticos Ltda., para a isenção da realização do controle de qualidade em território nacional exigido nos moldes da RDC nº 670, de 2022, que fica **condicionada à adoção das seguintes medidas pela empresa:**

- a) **utilização de sistemas de transporte adequadamente qualificados para manter a temperatura de conservação do produto ao longo de todo o transporte;**
- b) **execução da validação de transporte abrangendo as rotas possíveis de envio do produto para o Brasil;**
- c) **realização do monitoramento contínuo da temperatura ao longo do transporte internacional;**
- d) **adoção do protocolo restrito de controle de qualidade no Brasil, limitado a parâmetros críticos para a segurança do paciente, conforme a proposta da empresa.**

Encaminho a decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio do Circuito Deliberativo.

Rômison Rodrigues Mota

Diretor

Quarta Diretoria da Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **Rômison Rodrigues Mota, Diretor**, em 16/06/2025, às 17:04, 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 **3590726** e o código CRC **EFE803E0**.

Referência: Processo nº
25351.826554/2024-66

SEI nº 3590726