

VOTO Nº 74/2026/SEI/DIRE4/ANVISA

Processo nº 25351.947509/2025-25
Expediente nº 0257594/26-4

	Analisa pedido de excepcionalidade protocolada pela empresa ADIUM S.A. para isenção do controle de qualidade do importador para o registro de medicamento novo destinado ao tratamento de doença rara.
--	--

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

Relator: Daniel Meirelles Fernandes Pereira

1. Relatório

Trata-se de excepcionalidade protocolada pela empresa ADIUM S.A., inscrita no CNPJ sob o nº 55.980.684/0001-27, por meio de ofício (Sei 3951515), tratado no processo SEI nº 25351.947509/2025-25, para isenção do controle de qualidade realizado pelo importador para o medicamento Zepzelca (lurbinectedina), pó liofilizado para solução para infusão, indicado, em combinação com atezolizumabe, para o tratamento de manutenção do câncer de pulmão de pequenas células em estágio extenso em pacientes adultos cuja doença não progrediu após terapia de indução de primeira linha com atezolizumabe, carboplatina e etoposídeo, sendo doença classificada como doença rara e debilitante.

A ADIUM S.A. informou que a submissão do pedido de registro resulta de um contrato celebrado com um licenciante internacional (Pharma Mar S.A.), para disponibilização do medicamento no Brasil.

Conforme esclarecido no pleito da empresa, a indicação supracitada, pretendida para o registro de Zepzelca (lurbinectedina) no Brasil, foi submetida a análise prioritária pelo Food Drug Administration (FDA) e aprovada nos Estados Unidos em outubro de 2025, tendo a lurbinectedina e o atezolizumabe recebido a designação de drogas órfãs. Ainda, na EMA (European Medicines Agency) o medicamento também foi classificado como droga órfã para a indicação e combinação em questão e o registro submetido em maio de 2025 pelo detentor Pharma Mar que aguarda a aprovação.

Em relação à indicação do medicamento, a empresa apresentou dados relevantes:

O câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) é uma doença rara e muito agressiva que representa aproximadamente 15% de todos os cânceres de pulmão, e se distingue do câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) por sua rápida taxa de crescimento e desenvolvimento precoce de doença metastática (Govindan et al. 2006). A maioria (aproximadamente 70%) dos pacientes com CPPC é inicialmente diagnosticada com doença em estágio extenso (ES-CPPC) e quase todos os casos de CPPC são atribuíveis ao tabagismo (Pesch et al. 2012). Fatores de prognóstico desfavorável para sobrevida em pacientes com CPPC incluem doença extensa, status ruim na Escala de Status de Desempenho ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), perda de peso, presença de metástases hepáticas e marcadores associados ao volume excessivo da

doença, como lactato desidrogenase (LDH) elevada (Yip et al. 2000; Foster e Mandrekar 2009; Ma et al. 2021), levando a poucos pacientes elegíveis para terapia em linhas posteriores. O diagnóstico de ES-CPPC geralmente significa uma perspectiva de sobrevida ruim: sobrevida global mediana de aproximadamente 10 a 12 meses.

(...)

No programa SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), a incidência de CPPC em estágio IV para brancos não hispânicos é de 5,23 por 100.000, representando a maior proporção de casos relatados entre 2000 e 2021 (83,5%). Nos homens, a incidência bruta é de 3,9 por 100.000 e, nas mulheres, é de 3,3 por 100.000, traduzindo-se em uma distribuição de casos notificados de 53,0% nos homens e 47,0% nas mulheres.

Por faixas etárias, para pacientes mais jovens (< 65 anos), a incidência bruta é de 1,87 por 100.000, representando 43,2% de todos os casos notificados. Pacientes com idade entre 65 e 74 anos têm uma incidência bruta de 14,01 por 100.000, representando 36,6% de todos os casos relatados. Incidência semelhante foi relatada para a faixa etária de 75 a 84 anos, com incidência bruta de 12,46 por 100.000, embora isso representasse apenas 18,4% de todos os casos relatados. Pacientes muito idosos (≥ 85 anos) têm uma incidência de 2,9 por 100.000, com poucos casos relatados (1,8% de todos os casos).

No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) compila dados para todos os casos de câncer de traqueia, brônquios e pulmão. Para o período de 2023-2025, mostrase que são esperados 32.560 novos casos a cada ano (18.020 homens e 14.540 mulheres). Isso significa um risco estimado de 15,06 casos novos por 100.000 habitantes, distribuídos em 17,06 casos novos por 100.000 em homens e 13,15 casos novos por 100.000 em mulheres. Em 2020, registraram-se 16.009 óbitos por câncer de pulmão em homens e 12.609 em mulheres, correspondendo a um risco estimado de 15,46 óbitos por 100.000 homens e 11,65 por 100.000 mulheres. O tabagismo e a exposição passiva ao tabaco também são os principais fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de pulmão em 85% dos casos (INCA).

Adicionalmente, dados do boletim epidemiológico da Fundação Oncocentro de São Paulo até novembro de 2024, relatam dados do registro hospitalar do Estado de São Paulo de 2000 a 2020, que envolveu mais de 40 municípios, registraram 39.189 mil casos de câncer de pulmão no período. Os casos de câncer de pulmão de pequenas células (CPPC) representam 10,6% de todos os novos casos com taxas mais altas de doença em estágio extenso e menor sobrevida global (6% de sobrevida global em 3 anos para CPPC versus 13% para NSCLC) (FOSP, 2024).

A empresa fez a submissão, através da RDC 205/2017, no ano de 2021, tendo protocolado desistência em 2022. Ainda, à época, a empresa informou que o acordo com a Pharma Mar havia sido assinado em 26 de fevereiro de 2021.

Posteriormente, procedeu com pedido de reunião pré-submissão de Zepzelca (lurbinectedina) para a GGMED, GESEF e GQMED nos termos da RDC 205/17 (audiências 65230, 65333). No entanto, as audiências foram negadas, tendo em vista que o medicamento já estava registrado no FDA e, dessa forma, não atenderia aos prazos previstos na RDC 205/2017.

RDC 205/2017

Artigo 18, § 3º No caso de medicamentos importados, a solicitação de reunião de pré-submissão deve ser realizada em até sessenta dias após a primeira solicitação de registro em outra autoridade reguladora, salvo se não for imputável à empresa interessada.

A empresa informou que estava em preparação do dossiê para a submissão e que possuía a documentação de registro disponível para protocolo nos termos da regulamentação vigente (RDC 753/22) e atendendo o disposto no Guia 24/19. Ainda, o fabricante da substância ativa procedeu com todo o trâmite de solicitação de CADIFA conforme previsto em contrato com a Adium, tendo sido solicitada também a certificação de boas práticas de fabricação para o IFA lurbinectedina. A empresa também realizou as tratativas de validação de cadeia de transporte, requerida para a isenção do controle de qualidade do importador. Desta maneira, o trâmite para submissão do registro no Brasil estava avançado nos termos da RDC 205/17. Entretanto, diante da impossibilidade de uso do procedimento especial da RDC 205/17, a empresa não prosseguiu

com a submissão devido à ausência da documentação de controle de qualidade do importador, que passaria a ser requerida para o processo de registro nesta Anvisa.

A empresa relatou que iniciou a avaliação de investimentos para a realização do controle de qualidade do importador. Entretanto, os investimentos de custo e tempo necessário são significantes, ainda mais considerando que a previsão de demanda do produto é baixa, por se tratar de um medicamento destinado a um tipo de câncer raro. Para a realização da transferência analítica para o controle de qualidade local, seria necessária a validação de provas analíticas e execução de 13 itens de especificação, além de todo planejamento para viabilizar as análises no país.

A empresa alegou que a motivação técnica para a dispensa da realização do controle de qualidade em território nacional para medicamentos importados não deveria se restringir apenas a medicamentos que cumpram todos os requisitos da RDC 205/2017, mas aos medicamentos destinados ao tratamento de doenças raras, de forma geral. O mesmo racional técnico que garante a qualidade, eficácia e segurança do medicamento que atende aos prazos previstos na norma pode ser estendido ao medicamento que não atende aos prazos, mas se enquadra no conceito de doença rara. Ou seja, é uma condição inerente ao medicamento destinado ao tratamento de doença rara, e não ao momento de submissão em outra autoridade reguladora ou da solicitação da reunião pré-submissão nesta Anvisa.

A empresa informou que está considerando a submissão por meio da RDC nº 204/17, uma vez que o medicamento se enquadra no Art. 3º, Inciso I da referida norma, ou seja, visa tratar uma condição debilitante e apresenta uma melhora significativa de segurança, eficácia ou adesão ao tratamento. Dessa forma, diante do custo total do controle de qualidade local, desde as atividades para a transferência analítica até o controle de qualidade de rotina, considerando ainda a criticidade do tema em termos contratuais, de planejamento e em tempo para viabilizar a submissão do registro e consequente disponibilização do produto aos pacientes, a empresa solicitou a isenção de realização do controle de qualidade do produto terminado Zepzelca (lubinectedina) pelo importador (Adium S.A.), se comprometendo a atender aos requisitos para fins de registro de medicamento, com a apresentação do certificado de análise completa emitido pelo fabricante para fins de liberação do medicamento para o mercado, 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 205/2017.

Esse é o relato.

2. **Análise**

Diante da presente demanda, foram instadas a se manifestar Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) e a Gerência-Geral de Inspeção e Fiscalização Sanitária (GGFIS).

A Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED), da GGMED, se manifestou por meio da Nota Técnica nº 31/2025/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA (Sei 3970913), se posicionando da seguinte forma:

Diante do exposto, conclui-se que se o Zepzelca (lubinectedina) - pó liofilizado para solução para infusão, for enquadrado como medicamento destinado para doença rara, não se justifica a concessão da autorização em caráter excepcional por já existir previsão legal para a supressão do controle de qualidade no Brasil conforme o disposto no § 5º do art. 14 da RDC nº 205/2017.

Por outro lado, caso o entendimento de que Zepzelca (lubinectedina) - pó liofilizado para solução para infusão não se enquadra como medicamento para doença rara, considera-se que, à luz das justificativas apresentadas pela empresa, a GQMED não vê óbices à concessão solicitada pela empresa sob a ótica da relação benefício-risco, ainda que em desacordo com as normas vigentes. Nessa hipótese, recomenda-se verificar o

cumprimento integral das ações de controle propostas pela empresa, de modo a assegurar a manutenção da qualidade e segurança do produto.

A Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia (GESEF), da GGMED, se manifestou por meio da Nota Técnica nº 28/2025/SEI/GESEF/GGMED/DIRE2/ANVISA (Sei 3975864), se posicionando da seguinte forma:

Segundo a RDC 205/2017, para ser considerado um medicamento para doença rara, o medicamento deve:

1. ter o objetivo de tratar, diagnosticar ou prevenir uma doença rara,
2. ser utilizado em condição séria debilitante e
3. se propor a alterar de forma clinicamente significativa a evolução ou possibilitar a remissão da doença.

(...)

Nesse sentido, doença rara é definida pela RDC 205/2017 como aquela que afeta até 65 (sessenta e cinco) pessoas em cada 100.000 (cem mil) indivíduos, com base em dados oficiais nacionais ou, quando inexistentes, em dados publicados em documentação técnico-científica.

(...)

quanto ao primeiro critério, a empresa apresentou dados de incidência mundiais do câncer de pulmão de pequenas células (cppc) e informou que no Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) considera os dados compilados para todos os casos de câncer de traqueia, brônquios e pulmão sendo, para o período de 2023-2025, esperados 32.560 novos casos a cada ano (18.020 homens e 14.540 mulheres). Isso significa um risco estimado de 15,06 casos novos por 100.000 habitantes, distribuídos em 17,06 casos novos por 100.000 em homens e 13,15 casos novos por 100.000 em mulheres.

(...)

A empresa afirmou ainda que o medicamento pretende ser indicado, em combinação com atezolizumabe, para o tratamento de manutenção do câncer de pulmão de pequenas células em estágio extenso em pacientes adultos cuja doença não progrediu após terapia de indução de primeira linha com atezolizumabe, carboplatina e etoposídeo. Considerando o exposto, considera-se atendido o primeiro e o segundo critério, tendo em vista os dados e dados epidemiológicos apresentados e as definições da RDC 205/2017 de doença rara e de condição séria debilitante.

(...)

Diante dessas informações apresentadas pela requerente no presente pedido de excepcionalidade, não foi possível avaliar se o medicamento, de fato, se propõe a alterar de forma clinicamente significativa a evolução ou possibilitar a remissão da doença. Com base nessas informações, não pode-se inferir que o produto pleiteado atende satisfatoriamente os critérios descritos na RDC 205/2017 para ser considerado um medicamento destinado a doença rara.

A GGMED se manifestou por meio do Despacho nº 1639/2025/SEI/GGMED/DIRE2/ANVISA (Sei 3977111), ressaltando que, para a avaliação da aplicação ao caso em tela, há o PARECER n. 00141/2023/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU (SEI 2505168), no qual consta entendimento da Procuradoria Federal junto à Anvisa de que não cabe concessão de excepcionalidade para o tratamento de tema de forma contrária ao que se encontra expressamente disciplinado em uma norma.

A Coordenação de Fiscalização de Desabastecimento de Medicamentos (CDMED), da GGFIS, se manifestou por meio da Nota Técnica nº 351/2025/SEI/CDMED/GIMED/GGFIS/DIRE4/ANVISA (Sei 3952497), esclarecendo que, em consulta a lista de preços de medicamentos, disponível no endereço eletrônico: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/medicamentos/cmed/precos>, não há preço aprovado para medicamentos contendo o princípio ativo lurbinectedina. Ademais, no que tange às Boas Práticas de Fabricação, não há no documento protocolado pela empresa, informações sobre o endereço do fabricante do IFA e nem do produto acabado, não sendo possível verificar se os mesmos possuem Certificado de Boas Práticas de fabricação vigente na Anvisa.

Depreende-se das manifestações das áreas técnicas, que o medicamento Zepzelca (lurbinectedina) é destinado ao tratamento de uma doença rara. Apesar da GESEF informar que não foi possível avaliar se o medicamento, de fato, se propõe a alterar de forma clinicamente significativa a evolução ou possibilitar a remissão da doença, trata-se de terapia inovadora, destinada a doença rara, sendo sua eficácia determinada após a análise do registro sanitário. Ressalto que a edição da RDC nº 205/2017 se deu no contexto de necessidade de se ampliar o acesso de medicamentos para as doenças raras, de forma célere, conforme procedimento especial estabelecido que, além de priorizar a análise, prevê a supressão do controle de qualidade no Brasil e a apresentação de complementação de dados e provas adicionais posteriormente à concessão do registro.

Destaco que a dispensa de controle de qualidade em território nacional é prevista apenas para medicamentos importados e utilizados no tratamento de doenças raras, visto 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. E, por isso, a isenção do controle de qualidade pelo importador para doenças raras é consequência de uma ponderação de 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.

Inexistindo a possibilidade de enquadramento na RDC nº 205/2017, por não atendimento do disposto no Art 18, § 3º, seria aplicável o entendimento disposto na RDC nº 670, de 30 de março de 2022, que dispõe sobre os requisitos mínimos para garantir a qualidade dos medicamentos importados. Nesse cenário, todas as importadoras devem possuir capacidade técnica e operacional para realizar as atividades necessárias, ou contratar os serviços de terceiros, conforme legislação específica. Ainda, de acordo com o disposto na RDC nº 670/2022, desde que sejam cumpridos uma série de requisitos técnicos e operacionais que assegurem a manutenção da qualidade, segurança e eficácia do medicamento durante o processo de importação e transportes, é permitido que a empresa importadora não realize ensaios completos de controle de qualidade. Conforme esclarecido pela Adium, no entanto, essa não é uma possibilidade para a empresa, visto que o pedido de excepcionalidade visa solicitar a isenção completa da realização do controle de qualidade do importador, por se tratar de medicamento indicado para o tratamento de doença rara.

Acerca das considerações da QMED sobre a manifestação 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. Desse modo, ainda que a exigência da realização de controle de qualidade pelo importador, em território nacional, se encontre regulamentada na RDC nº 670, de 2022, é forçoso concluir que a negativa do presente pleito implicará no risco de inviabilização do registro do produto, deixando de promover o acesso a uma tecnologia empregada para o tratamento de doença rara, não atendendo ao interesse público.

Nesse sentido, do ponto de vista sanitário, entendo que são identificados no pleito subsídios para tratamento excepcional da solicitação, sendo que a isenção da realização do controle de qualidade pelo importador poderia ser aplicada, desde que associada a medidas de controle adicionais, como já ocorre para os medicamentos novos destinados ao tratamento de doença rara, enquadrados na RDC nº 205, de 2017, e para os produtos biológicos, nos termos da RDC nº 669, de 2022. Dessa forma, o princípio da precaução é observado, sem promover um incremento do risco sanitário. Nesse sentido, a Diretoria Colegiada da Anvisa já aprovou outros pleitos de isenção do controle de qualidade pelo importador, que teve como base racional técnico semelhante.

Porém, entendo que o presente caso não trata de situação fortuita ou fato superveniente, mas sim de questão que poderia ser eventualmente incluída no procedimento ordinário, a depender da avaliação a ser realizada em rito regulatório próprio. No entanto, até que as áreas técnicas procedam com a revisão normativa necessária que avaliará tal

possibilidade, entendo que a concessão da presente excepcionalidade se configura como a melhor opção, com o intuito de atender o interesse público na disponibilização de novas alternativas terapêuticas. Nesse sentido, reitera-se que a isenção do controle de qualidade pelo importador para doenças raras é uma ponderação de risco/benefício em prol da garantia de acesso da população a medicamentos com baixa produção e consumo, mitigando o risco de inviabilização de registro destes medicamentos no país.

3. Voto

Diante do exposto, **VOTO pela APROVAÇÃO** da solicitação apresentada pela empresa Adium S.A., inscrita no CNPJ nº 55.980.684/0001-27, referente à autorização, em caráter excepcional, para a isenção da realização das análises de controle de qualidade em território nacional do medicamento Zepzelca (lurbinectedina), pó liofilizado para solução para infusão, importado, a ser submetido ao registro pela Anvisa.

Para tanto, a empresa deverá:

- a) realizar o transporte do referido medicamento para o Brasil utilizando sistema de transporte qualificado, com monitoramento de temperatura contínuo;
- b) apresentar o protocolo e relatório de qualificação de operação e protocolo de qualificação de desempenho no momento do peticionamento do registro; e
- c) apresentar sob aditamento, após a aprovação do registro, o relatório de qualificação de desempenho do sistema de transporte, a ser realizado com os primeiros lotes comerciais importados.

Este é o voto que submeto à consideração da Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio do circuito deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Daniel Meirelles Fernandes Pereira, Diretor**, em 18/03/2026, às 16:25, 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 **4136043** e o código CRC **64205495**.

Referência: Processo nº 25351.947509/2025-25

SEI nº 4136043