

VOTO Nº 233/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.932129/2021-62

Expediente nº 7077941/21-3

Analisa a solicitação de excepcionalidade para isenção de controle de qualidade do medicamento ZEJULA

Área responsável: GQMED/GGME

Relatora: Meiruze Sousa Freitas

1. **Relatório**

Trata-se de pedido de excepcionalidade protocolado pela GlaxoSmithKline Brasil Ltda (GSK) para isenção do controle de qualidade em território nacional do medicamento ZEJULA (comprimidos revestidos) bem como da apresentação do Relatório de Importador requerido na petição de registro inicial.

Em Carta a empresa informa que o produto ZEJULA (tosilato de niraparibe monoidratado), concentração 100 mg, teve seu registro concedido no Diário Oficial da União de 08/03/2021 para a forma farmacêutica cápsula gelatinosa dura. A petição foi avaliada no âmbito dos procedimentos especiais para o registro sanitário de novos medicamentos para doenças raras, conforme disposto pela Resolução RDC nº 205/2017.

O ZEJULA é indicado como: (I) terapia de manutenção de pacientes adultas com **carcinoma de ovário da trompa de Falópio ou peritoneal primário avançado** (Estágios III e IV - FIGO) de alto grau, que responderam completamente ou em parte, após a conclusão da quimioterapia de primeira linha à base de platina; (II) terapia de manutenção de pacientes adultas com **carcinoma epitelial de ovário, da trompa de Falópio ou peritoneal primário seroso de alto grau**, recorrente e sensível à platina. A paciente deve ter respondido completamente ou em parte à quimioterapia à base de platina.

Atualmente, a GSK prepara a submissão da petição 1456 — MEDICAMENTO NOVO — Registro de Nova Forma Farmacêutica no País, referente ao medicamento ZEJULA na forma farmacêutica comprimidos revestidos. A submissão dessa petição está planejada para o primeiro semestre de 2022.

O desenvolvimento da formulação de tosilato de niraparibe monoidratado em comprimidos revestidos foi iniciado visando melhorias contínuas, que potencializam a aderência ao tratamento. Adicionalmente, a forma farmacêutica comprimido revestido se mostrou estável em zonas climáticas "Zona IV B" e esse feito amplia a possibilidade de expansão geográfica.

O medicamento possui alto custo e baixo volume de importação dada a pequena parcela da população afetada. No entanto, a nova forma farmacêutica não atende ao conceito de NOVO MEDICAMENTO estabelecido no item II do art. 3º da Resolução RDC nº 205/2017:

Art. 1º Fica aprovado o procedimento especial para:

I - anuência de ensaios clínicos a serem realizados no Brasil para avaliação de medicamentos para doenças raras;

II - certificação de boas práticas de fabricação aplicável a medicamentos para doenças raras; e

III - registro sanitário de novos medicamentos para doenças raras. (GRIFO DA EMPRESA)

Art. 2º Esta resolução se aplica a novos medicamentos para doenças raras. (GRIFO DA EMPRESA)

Art. 3º Para efeito desta Resolução são adotadas as seguintes definições:

I - doença rara: aquela que afeta até sessenta e cinco pessoas em cada cem mil indivíduos, conforme definido pela Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras, com base em dados oficiais nacionais ou, quando inexistentes, em dados publicados em documentação técnico-científica;

II - novo medicamento: aquele com insumo farmacêutico ativo (IFA) inédito no país para a doença rara específica; (GRIFO DA EMPRESA)

III - condição séria debilitante: doença ou condição associada a morbidade irreversível ou a alta probabilidade de morte, a menos que o curso da doença seja interrompido; e

IV - documentação técnico-científica: documentação baseada em referências bibliográficas, publicação científica indexada, brasileira ou internacional, e publicação técnica, como as expedidas pelas autoridades sanitárias e governamentais

Assim, por também se tratar de medicamento para doença rara, a empresa solicita a isenção do controle de qualidade pelo importador para o medicamento ZEJULA comprimidos revestidos tal como já foi concedido para o medicamento ZEJULA cápsula gelatinosa dura, com base no parágrafo 5º, art. 14 da RDC nº 205/2017:

Art. 14. A solicitação de registro de novo medicamento para doença rara deve ser realizada conforme legislação específica para cada categoria regulatória, acrescida da documentação descrita no art. 71.

§ 50 No caso de medicamentos importados, **é permitida a supressão do controle de qualidade no Brasil**, desde que seja realizado o controle de qualidade pelo fabricante do medicamento e apresentado relatório sumário da qualificação de operação do sistema de transporte. (GRIFO DA EMPRESA)

Ainda, em atendimento ao parágrafo supracitado, a empresa propõe apresentar a qualificação do sistema de transporte do medicamento ZEJULA comprimidos revestidos na petição 1456 — MEDICAMENTO NOVO — Registro de Nova Forma Farmacêutica no País a ser submetida para extensão da linha do produto.

A GSK ainda argumenta que o pedido de isenção é suportado pelo perfil robusto de estabilidade do medicamento na forma farmacêutica comprimidos revestidos, pelo sistema de qualidade da empresa e pela qualificação de transporte, garantindo a qualidade do produto por toda sua cadeia de suprimento.

Em relação à estabilidade, pontua-se que o medicamento possui perfil de estabilidade suportado pelos estudos de longa duração (30°C/ 75% UR), com dados de 24 meses, e de estabilidade acelerada (40°C/ 75% UR), conduzidos em condições climáticas de zona IVB. Esses dados serão apresentados na petição de registro do medicamento. A empresa também irá apresentar estudos de estresse por congelamento/descongelamento e o efeito do congelamento nos comprimidos revestidos. Todos os atributos de qualidade avaliados atenderam aos critérios de aceitação comercial.

A empresa destacou ainda sua experiência no transporte de ZEJULA na forma de cápsulas gelatinosas duras, além de produtos de cadeia fria. Além disso, a empresa fez uma revisão dos lotes de medicamentos importados cuja análise de controle de qualidade local é obrigatória e confirmou que para os lotes que não sofreram desvios de temperatura no

transporte, 100% foram aprovados no controle de qualidade local. Adicionalmente, o medicamento em comento não obteve até o momento registros de desvios de temperaturas.

A GSK esclarece que tem planos de substituir a forma farmacêutica cápsulas, atualmente comercializada, por comprimidos revestidos. Portanto, futuramente, a forma farmacêutica comprimidos revestidos será a única contendo tosilato de niraparibe monoidratado a ser comercializada. Diante deste cenário, a empresa solicita:

- dispensa da apresentação dos dados de controle de qualidade local requeridos no parágrafo 10, item Vi do art. 24 da RDC 200/2017 para a submissão da petição 1456 — MEDICAMENTO NOVO — Registro de Nova Forma Farmacêutica no País referente ao medicamento ZEJULA comprimidos revestidos;

- isenção do controle de qualidade pelo importador do medicamento em comento a cada lote recebido pela empresa.

A fim de subsidiar este Voto, foi solicitada a manifestação da Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED/GGMED), que por meio da NOTA TÉCNICA Nº 108/2021/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA (1710358) expressou suas considerações.

2. Análise

A GQMED consultou o sistema DATAVISA e confirmou que o medicamento ZEJULA, forma farmacêutica cápsula gelatinosa dura, concentração 100 mg, processo 25351.232639/2020-55, peticionado como medicamento novo pela GLAXOSMITHKLINE BRASIL LTDA (CNPJ 33.247.743/0001-10), teve seu registro concedido pela Resolução nº 951 de 04/03/2021, publicada no DOU nº 44 em 08/03/2021. Após enquadramento da petição de registro pela Gerência de Avaliação de Segurança e Eficácia como novo medicamento para doenças raras, seguiu-se o rito especial da Resolução RDC nº 204/2017 para avaliação do dossiê de qualidade protocolado. Nesse cenário, aprovou-se a importação em embalagem secundária para Glaxosmithkline Brasil Ltda, localizada em Jacarepaguá, Rio de Janeiro/ RJ, Brasil, CNPJ 33.247.743/0001-10, e o controle de qualidade do produto acabado para Mayne Pharma, localizada em 1240 Sugg Parkway, Greenville, NC27834, Estados Unidos da América – EUA.

Neste pedido, a GSK solicita um novo enquadramento do medicamento ZEJULA no rito de análise prioritário previsto pela norma de doenças raras, porém na forma de comprimidos revestidos. Entretanto, a nova solicitação contempla um insumo farmacêutico ativo já registrado no país para a doença rara específica, assemelhando-se à categoria de medicamento inovador não prevista pela Resolução RDC nº 204/2017.

Em contrapartida, destaca-se que, conforme informado pela detentora em carta, o racional para a rota de transporte da forma farmacêutica cápsula gelatinosa dura, qualificada e aprovada pela Anvisa, será empregado também pela empresa para a forma farmacêutica comprimido revestido com informações complementares de estudos de estabilidade inerentes ao produto objeto de excepcionalidade. Haverá ainda a transitoriedade da extensão de linha para o produto ZEJULA, uma vez que a empresa pretende futuramente descontinuar a forma farmacêutica cápsulas gelatinosas duras frente aos resultados de estabilidade mais adequados em zona IVb dos comprimidos revestidos.

Diante desse cenário e com o compromisso de que a GlaxoSmithKline Brasil Ltda (GSK) apresentará o mesmo racional de controle de qualidade do medicamento importado ZEJULA cápsulas gelatinosas duras no pedido de registro para a forma farmacêutica comprimidos revestidos e que os resultados de estabilidade em zona IVb foram mais adequados para essa nova forma farmacêutica, a GQMED/GGMED se posicionou

favorável à excepcionalidade pleiteada em uma perspectiva de benefício risco. A GQMED acrescentou também, considerar na tomada de decisão, a intenção da empresa em substituir futuramente, por conveniência técnica e comercial, a forma farmacêutica cápsulas gelatinosas duras de ZEJULA por comprimidos revestidos.

3. Voto

Pelo exposto, considerando:

- as indicações do medicamento ZEJULA;
- sua importância na terapia de manutenção de pacientes adultas com carcinoma no sistema reprodutor;
- seu alto custo e baixo volume de importação dada a pequena parcela da população afetada; e
- a intenção de substituição da forma farmacêutica cápsulas gelatinosas duras por comprimidos revestidos, **VOTO por APROVAR** a concessão de excepcionalidade para isenção do controle de qualidade pelo importador do medicamento, desde que a empresa cumpra a sua proposta de apresentar dados robustos sobre o estudo de estabilidade, bem como a qualificação do sistema de transporte do medicamento ZEJULA comprimidos revestidos.

São estas as considerações que submeto à decisão final da Diretoria Colegiada da Anvisa, assim solicito a inclusão em Circuito Deliberativo.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 17/12/2021, às 16:35, 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 **1711937** e o código CRC **DFCA5581**.