

## VOTO Nº 119/2021/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.916172/2021-81

Expediente nº **2449401/21-1**

### **Analisa o pedido de isenção do controle de qualidade realizado pelo importador para o medicamento genérico Miglustate**

Área responsável: GQMED/GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

#### **1. Relatório**

Refiro-me ao pedido de isenção do controle de qualidade realizado pelo importador para o medicamento Miglustate, solicitado pela empresa Mawdsleys Pharmaceuticals do Brasil Ltda.

Esclarece a empresa que o medicamento Miglustate, concentração de 100 mg, forma farmacêutica cápsula de gelatina dura, é indicado para doença rara e será peticionado como genérico do medicamento referência Zavesca, cujo detentor do registro é a Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda.

O Miglustate será indicado para o tratamento oral da doença de Gaucher do tipo 1 leve a moderada para as quais a terapia de substituição enzimática é considerada inadequada, sendo também indicado para o tratamento das manifestações neurológicas progressivas em pacientes adultos e pediátricos com doença de Niemann-Pick tipo C. A doença de Gaucher (DG) é a mais comum das doenças de depósito lisossomal, ocorrendo com uma frequência estimada de 1 em cada 40.000 a 60.000 pessoas na população geral. Trata-se de uma doença genética autossômica recessiva que caracteriza-se pelo acúmulo intralisossomal de glucocerebrosídeo, um glicolipídio derivado de membranas celulares fagocitadas em macrófagos, nos tecidos do sistema reticuloendotelial. Essas células carregadas de lipídeos são conhecidas como células de Gaucher.

A doença reportada é multissistêmica, associada com grande variação em suas manifestações clínicas, na sua gravidade e evolução. Manifesta-se através de anemia, hepatoesplenomegalia e lesões ósseas. Acometimento pulmonar e envolvimento do sistema nervoso central (SNC) são menos frequentes. É classificada em três tipos, de acordo com a presença, ou ausência de doença primária no SNC: tipo 1 é não neuropática, sendo esta a forma mais comum, responsável por 99% dos casos; tipo 2 (tipo infantil) com comprometimento grave do SNC na infância; e o tipo 3 com comprometimento leve do SNC, na adolescência ou no adulto jovem.

A empresa ainda relatou que o único Miglustate comercializado no Brasil atualmente é o Zavesca, registrado pela Janssen-Cilag Farmacêutica LTDA, com venda anual em torno de 500 caixas ao ano (fonte IQVIA). Também, salientou que a venda do medicamento de referência está em queda devido ao lançamento de tratamentos mais modernos.

Frente ao exposto, a empresa informa que o produto Miglustate será o primeiro medicamento genérico a ser registrado no Brasil, sendo a estimativa de venda da empresa em torno de 20% do mercado do Zavesca, nos primeiros anos.

De acordo com o Ofício 1475495, a empresa já realizou a equivalência farmacêutica e no momento, aguarda a conclusão do estudo de bioequivalência com o medicamento de referência. Pontuou ainda que, o medicamento genérico é fabricado pela Doppel Farmaceutici S.r.l. localizada na Itália, empresa certificada pela Anvisa em Boas Práticas de Fabricação. O produto é armazenado em temperatura ambiente e o transporte para o Brasil será qualificado com monitoramento de temperatura.

A empresa ressaltou que o medicamento em tela possui alto valor agregado e um baixo volume de venda, sendo assim, não seria economicamente viável repetir o controle de qualidade do produto no Brasil. Porém, uma vez que a Resolução RDC 205/2017 é dedicada exclusivamente aos medicamentos novos, a isenção da repetição do controle de qualidade em território brasileiro não se aplica a medicamentos genéricos indicados para o tratamento de doença rara.

Diante desse cenário, a empresa solicitou a excepcionalidade da isenção do controle de qualidade do importador considerando os seguintes pontos: (I) o genérico custará no mínimo 35% a menos que o medicamento de referência, (II) a tendência de venda significativamente menor do medicamento referência, (III) o princípio da equidade e (IV) o custo envolvido para implementar o controle de qualidade desse medicamento no Brasil.

## 2. Análise

Para subsidiar esta decisão, a Gerência-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos (**GGMED**) foi consultada. Assim, por meio da NOTA TÉCNICA Nº 55/2021/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 1488905), a GGMED informou que a Resolução RDC 205/2017 estabelece procedimentos especiais em relação ao registro de medicamentos para tratamento de doenças raras. Esses procedimentos abrangem tanto uma análise mais célere, com prazos mais curtos, quanto a aceitação de provas por meio de termo de compromisso e a dispensa de provas de controle de qualidade do importador. Essas questões foram postas na referida normativa visando, essencialmente, promover o acesso de medicamentos à população com a urgência requerida para a situação de doenças raras.

O princípio que motiva a dispensa do Controle de Qualidade em território nacional no caso de medicamentos enquadrados na RDC 205/2017 é principalmente devido à baixa produção e baixo consumo, tornando economicamente inviável a instalação de estrutura para realização do controle de qualidade no Brasil. Ademais, em decorrência da produção baixa, tratam-se de poucos lotes produzidos por ano, com cadeia de distribuição muito mais definida. Por isso, em uma análise de benefício-risco, entendeu-se que seria mais importante dispensar o controle de qualidade mediante apresentação de dados de qualificação de transporte do que inviabilizar o registro destes medicamentos no País.

A GGMED também esclarece que apesar da empresa alegar que o Miglustate é um produto indicado para o tratamento de doença rara, este, por ser um medicamento genérico, não pode ser enquadrado nos termos da RDC 205/2017:

### CAPÍTULO I

#### Disposições Iniciais

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;

**III - registro sanitário de novos medicamentos para doenças raras; (*grifo nosso*)**

Dessa forma, em tese, o produto não poderia ser isentado de provas de controle de qualidade do importador. A GGMED complementa que a empresa não apresenta argumentos mais robustos sobre como o monitoramento de temperatura na cadeia de transporte do medicamento será conduzido, não incluindo, por exemplo, dados históricos da empresa que refletem um expertise na qualificação de operação da rota de transporte a ser utilizada para o Brasil.

A empresa ainda argumenta a venda significativamente menor do medicamento referência Zavesca e o princípio da equidade para a adoção desta excepcionalidade. Quanto a esta argumentação, a GGMED consultou o DATAVISA, expediente 0372476/21-0, protocolado em 28/01/2021, sendo possível verificar o quantitativo de 250.000 unidades farmacotécnicas importadas e comercializadas em 2020 pela Janssen-Cilag Farmacêutica Ltda para o medicamento referência Zavesca. Esse quantitativo expressa a regularidade de comercialização do produto em território nacional.

A GGMED salientou ainda que o medicamento referência Zavesca detém registro anterior à Resolução RDC 205/2017 e, portanto, não foi submetido ao rito processual especial disposto por essa normativa para o registro de produtos destinados ao tratamento de doenças raras. Deste modo, afastou o argumento da aplicabilidade do princípio de equidade para o caso em tela.

Assim, a Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos-GGMED, mesmo reconhecendo a importância da política de medicamentos genéricos para a ampliação do acesso da população a medicamentos com qualidade, eficácia e segurança comprovados, entende que a solicitação requerida pela empresa Mawdsleys Pharmaceuticals do Brasil Ltda para o produto Miglustaste descumpre os requisitos regulatórios atualmente dispostos pela Agência para a concessão de excepcionalidade no controle de qualidade pelo importador, além de não atender ao mesmo rito processual com o qual o medicamento referência Zavesca foi registrado pela Agência.

Em que pese a manifestação da GGMED, esta Segunda Diretoria entende que, no atual cenário pandêmico, as discussões sobre a ampliação de acesso a medicamentos, com as comprovações necessárias para manter o pilar segurança, eficácia e qualidade, devem ser aprofundadas. Aqui tratamos de pedido de uma excepcionalidade, isenção do controle de qualidade realizado pelo importador para o medicamento genérico Miglustate, sendo por este motivo não há adequabilidade ao ordenamento sanitário e administrativo atual.

### 3. Voto

Ante o exposto, considerando a relevância clínica do medicamento, a ampliação de acesso ao medicamento Miglustate, o Certificado de Boas Práticas de Fabricação (CBPF) Doppel Farmaceutici S.r.l. localizada na Itália, vigente na Anvisa, e que a empresa tem executado as provas (a equivalência farmacêutica concluída e o estudo de bioequivalência em andamento) para submetê-las no pedido de registro;

Voto **FAVORAVELMENTE** à concessão da excepcionalidade para a isenção do controle de qualidade realizado pelo importador para o medicamento genérico Miglustate

fabricado pela empresa Doppel Farmaceutici S.r.l. localizada na Itália e importado pela empresa Mawdsleys Pharmaceuticals do Brasil Ltda.

Ressalto que esta concessão da excepcionalidade pela Diretoria Colegiada da Anvisa **não isenta** o importador de apresentar as provas de validação de transporte para o Brasil, bem como cumprir com os demais requisitos previstos na RESOLUÇÃO - RDC N° 200, DE 26 DE DEZEMBRO DE 2017 e demais normas aplicáveis, os quais serão avaliados no processo de registro pela GGMED, área técnica responsável pela avaliação das petições de registro de medicamentos.

Solicito a inclusão do presente Voto no Circuito Deliberativo para decisão final da Diretoria Colegiada da Anvisa.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 24/06/2021, às 14:56, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. § 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 **1502407** e o código CRC **7D267B58**.

---

Referência: Processo nº 25351.916172/2021-81

SEI nº 1502407