



NOTA TÉCNICA Nº 1/2022/SEI/COPEC/GGMED/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.902239/2022-81

Orientações sobre o preenchimento do Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico (FAEC) quanto ao prazo de validade de medicamentos e produtos a serem importados para a condução de ensaios clínicos no Brasil, nos termos da RDC nº 9/2015.

1. Relatório

Este documento apresenta orientações aos patrocinadores e seus representantes legais no Brasil responsáveis pela submissão de Dossiês de Desenvolvimento Clínico de Medicamento e Produtos Biológicos (DDCMs), Dossiês Específicos de Ensaios Clínicos (DEECs) e Emendas a protocolos clínicos, sobre o preenchimento do campo 70 do *Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico* (FAEC) no que se refere ao prazo de validade dos medicamentos e produtos a serem importados para a condução de ensaios clínicos, nos termos da RDC nº 9/2015.

2. Análise

De acordo com a RDC nº 9/2015, após a avaliação e aprovação do DDCM, será emitido um único Comunicado Especial (CE) mencionando todos os ensaios clínicos a serem conduzidos no Brasil e todos os medicamentos e produtos a serem importados para cada ensaio clínico. Para os casos de DDCMs liberados por decurso de prazo, nos termos do Art. 36 da RDC nº 9/2015, será emitido um Documento para Importação de Produtos (DI) ou um Comunicado Especial Específico (CEE), no caso de ensaio clínico sujeito ao regime de notificação.

O CE, CEE ou DI deve ser apresentado no momento do desembarço aduaneiro, para a importação ou exportação de produto(s) sob investigação, necessário(s) à condução do ensaio clínico. O CE, CEE ou DI, deve ser atualizado em razão de novas petições de modificação do DDCM por inclusão de Ensaios Clínicos (previstos e não previstos), alteração de qualidade ou emenda a protocolo clínico, se aplicável.

O prazo de validade descrito no CE, CEE ou DI, de cada medicamento e/ou produto a ser importado para o ensaio clínico, é uma das informações conferidas no momento do desembarço aduaneiro. O prazo de validade é também uma das informações atualizadas com maior frequência, gerando constantes inconsistências e pedidos de esclarecimentos (exigências) aos responsáveis pela importação dos medicamentos e produtos para ensaios clínicos.

A importação de um produto com prazo de validade diferente do informado no CE, CEE ou DI pode ser decorrente a questões logísticas / administrativas, como por exemplo: em razão da aquisição de comparadores ou placebo de diferentes fornecedores, cujos prazos podem variar a depender de cada fabricante; nos casos de Kits cegos montados para estudos duplo-cegos contendo o medicamento experimental, para os quais se adota a data de fabricação como

sendo a data de montagem do Kit; diferentes critérios para adoção do prazo de validade por diferentes fabricantes, como no caso da adoção de um prazo de validade menor que o real, para evitar o uso do medicamento no limite do prazo de validade; lotes de medicamentos já fabricados, mas não reetiquetados, mesmo após ampliação de prazo de validade, dentre outros.

3. Conclusão

A definição do prazo de validade do medicamento experimental, comparador e placebo utilizados em ensaios clínicos deve se basear nos dados de estudos de estabilidade realizados nas condições aceleradas e de longa duração, disponíveis no momento da autorização do ensaio clínico. Para os medicamentos experimentais, placebo e comparadores, cuja recomendação de armazenamento seja à temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), os estudos de estabilidade de longa duração devem ser realizados em condições de Zona IVb (30°C±2°C/75% UR±5%UR). Os estudos de estabilidade podem continuar sendo realizados paralelamente aos ensaios clínicos, cujos resultados poderão ser utilizados para ampliar ou reduzir o prazo de validade inicialmente aprovado.

A ampliação do prazo de validade e/ou alteração nos cuidados de conservação do medicamento experimental, comparador e placebo é considerada uma modificação substancial quando ocorrer alteração dos critérios de avaliação de estabilidade previamente estabelecidos, como a ampliação dos limites de especificação ou exclusão de parâmetros/atributos de estabilidade, por exemplo, e/ou se os valores não se encontrarem dentro desses limites ou se o prazo de validade for definido com base em modelos reduzidos de plano de estudo de estabilidade, como agrupamento e matrização, por exemplo (ICH *Topic Q 1 D Bracketing and Matrixing designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products*, CPMP/ICH/4104/00, CPMP/ICH/4104/00; *Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials*, EMA/CHMP/BWP/534898/2008 Rev. 2, 27 January 2022; *Guideline on the requirements to the chemical and pharmaceutical quality documentation concerning investigational medicinal products in clinical trials*, EMA/CHMP/QWP/545525/2017 Rev. 2, 24 June 2021). Nesses casos, o interessado deverá submeter o pedido de alteração de prazo de validade do medicamento experimental por meio do código de assunto 10849 – ENSAIOS CLÍNICOS – Modificação de DDCM – Alteração de Prazo de Validade, e aguardar a manifestação da agência.

A ampliação de prazo de validade que não envolver nenhum tipo de alteração descrita no parágrafo anterior, e nos casos de redução do prazo de validade do IFA/substância ativa ou medicamento experimental, sem alteração nos cuidados de conservação, considera-se como modificação não substancial. Nesses casos não há um assunto de petição específico, e essas informações devem ser anexadas ao Relatório de Atualização de Segurança do Desenvolvimento do Medicamento Experimental (código de assunto 10825), conforme RDC nº 9/2015. Para esses casos, para que o CE, DI ou CEE seja atualizado com o novo prazo de validade, o interessado deverá submeter a Alteração do Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico (FAEC) por meio do código de assunto 10823.

Nos casos de redução do prazo de validade em razão de desvios de qualidade ou resultados de parâmetros/atributos de estabilidade fora dos limites de especificação, além da submissão da Alteração do FAEC, deve ser apresentada a justificativa para a redução do prazo de validade e informações sobre os potenciais riscos e respectivas medidas de mitigação desses riscos aos participantes do ensaio clínico. Nesses casos, a empresa deve avaliar se há a necessidade de submissão adicional de modificação substancial de qualidade e proceder conforme RDC nº 9/2015 e *Manual para Submissões de Modificações, Emendas, Suspensões e*

Cancelamentos.

3.1 Preenchimento do campo 70 do FAEC sobre o prazo de validade

A partir da publicação desta Nota Técnica, **fica facultado** ao patrocinador ou empresa por ele designada, preencher o campo 70 do FAEC, campo de prazo de validade de cada produto, com o prazo de validade máximo do produto a ser importado (*até XX meses*), conforme modelo abaixo. Dessa forma, qualquer variação do prazo de validade até o prazo máximo informado não impactará no trâmite de liberação no momento do desembaraço aduaneiro, exceto nos casos de redução de prazo de validade motivada por desvios de qualidade, como mencionado anteriormente.

No caso dos kits de medicamentos utilizados em estudos duplo-cegos, em que não se pode identificar os componentes desses kits para proteger o cegamento do ensaio clínico, fica a critério do importador considerar a data de montagem do kit como a data de sua fabricação. No documento de Licenciamento de Importação (LI) deve ser informada a data de fabricação e validade do kit, como item único. No entanto, no campo 70 do FAEC (que constará também no CE, DI ou CEE) deverá ser discriminado cada componente do kit e seus respectivos prazos de validade, aprovados pela área técnica.

Nesses casos, como poderá haver divergência entre o prazo de validade do kit, informado na fatura, e os prazos de validade de cada componente discriminado individualmente no FAEC (e no CE, DI ou CEE), recomenda-se que seja inserido um esclarecimento sobre essa divergência no campo de descrição do produto na LI. Esclarecer que o prazo de validade de cada componente está devidamente apoiado pelos estudos de estabilidade nas condições adequadas, além de informar e justificar o critério para a escolha do componente utilizado para definição do prazo de validade do kit.

Modelo de Formulário de Apresentação de Ensaio Clínico (FAEC)

70. Medicamentos e Produtos a serem importados para a condução do ensaio clínico				
Produtos com suas respectivas apresentações	Via de administração	Condições de Armazenamento	Prazo de Validade	Controlado
<i>Anvisex</i>	<i>Oral</i>	<i>Entre 15 e 30°C</i>	<i>Até 36 meses</i>	<i>() SIM () NÃO</i>
<i>Faex</i>	<i>Injetável (IV)</i>	<i>Entre 2 e 8°C</i>	<i>Até 24 meses</i>	<i>() SIM () NÃO</i>

Referências:

1. MANUAL PARA SUBMISSÃO DE MODIFICAÇÕES, EMENDAS, SUSPENSÕES E CANCELAMENTOS, 5ª Edição, 2021.
2. MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – PRODUTOS BIOLÓGICOS, 3ª Edição, 2019.
3. MANUAL DE SUBMISSÃO DOS DADOS DE QUALIDADE REFERENTE AOS PRODUTOS SOB INVESTIGAÇÃO UTILIZADOS EM ENSAIOS CLÍNICOS – MEDICAMENTOS SINTÉTICOS E SEMISSINTÉTICOS, 3ª Edição, 2019.
4. ICH Topic Q 1 D Bracketing and Matrixing designs for Stability Testing of Drug Substances and Drug Products, CPMP/ICH/4104/00, February 2002.

5. BRASIL. ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 09, de 20 de fevereiro de 2015. Dispõe sobre o regulamento para a realização de ensaios clínicos com medicamentos no Brasil. Diário Oficial da União; Poder Executivo, de 03 de março de 2015.
6. EUROPEAN MEDICINES AGENCY. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Guideline on the requirements for quality documentation concerning biological investigational medicinal products in clinical trials. EMA/CHMP/BWP/534898/2008 Rev. 2, 27 January 2022. Disponível em: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline/guideline).

Histórico de alterações:

- 28/01/2022: Novo.



Documento assinado eletronicamente por **Gustavo Mendes Lima Santos, Gerente-Geral de Medicamentos e Produtos Biológicos**, em 28/01/2022, 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.



Documento assinado eletronicamente por **Claudiosvam Martins Alves de Sousa, Coordenador(a) de Pesquisa Clínica em Medicamentos e Produtos Biológicos**, em 31/01/2022, às 16:22, 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 **1756102** e o código CRC **CBF5C81D**.