

VOTO Nº 250/2022/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.928838/2022-24

Expediente nº 4888071/22-5

Analisepedido excepcional para análise da petição pós registro de Ampliação do prazo de validade do medicamento, protocolizada sob expediente 4707007222, em 19/09/2022.

Área responsável: GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. **Relatório**

Refiro-me ao pedidode excepcionalidade da empresaLibbs Farmacêuticapara que a petição pós registro de Ampliação do prazo de validade do medicamento, protocolizada sob expediente nº 4707007222, em 19/09/2022, para o medicamento VOEXTOR (bromidrato de vortioxetina) seja considerada como petição de implementação imediata.

Em síntese, tem-se que a empresa peticionou em 04/05/2020, por meio do expediente nº 1377647/20-9 e Processo nº 25351.375473/2020-61, o registro do referido medicamento. Naquela oportunidade,o estudo de estabilidade de 6 (seis) meses foi apresentado conforme preconizado no inciso III, do Art. 111, da ResoluçãoRDC nº 318, de 6 de novembro de 2019, tendo em vistaque o referido estudo havia sido iniciado quando da vigência da Resolução RE nº 1, de 29 de julho de 2005.

A norma de estabilidade revogada preconizava:

“2.1 O prazo de validade de um produto a ser comercializado no Brasil é determinado por um estudo de estabilidade de longa duração de acordo com os parâmetros definidos em tabela abaixo. Por ocasião do registro poderá ser concedido um prazo de validade provisório de 24 meses se aprovado o relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 12 meses ou relatório de estudo de estabilidade acelerado de 6 meses acompanhado dos resultados preliminares do estudo de longa duração com, conforme parâmetros definidos em tabela abaixo.” (grifo nosso)

Todavia, o medicamento foi deferido, por meio da Resolução RE nº 1.485 de 05 de maio de 2022 e do Ofício nº 2668408/22-0, com prazo de 18 (dezoito) meses ao invés de 24 (vinte e quatro).

A empresa alega que, diante da divergência entre o prazo solicitado (24 meses) e o deferido (18 meses), aditou o estudo de estabilidade completo (24 meses) (expediente nº 4207954/22-8) ao processo e solicitou a retificação da referida informação (expediente nº 4272270/22-2).

Em 15/09/2022, a Libbs Farmacêutica se reuniucom a GQMED para informar que:

- foi apresentada análise de tendência dos resultados de 6 (seis) meses acelerado e longa duração na submissão de registro;
- o registro foi deferido sem emissão de qualquer exigência, ou seja, não foram solicitados os resultados de análise de 24 (vinte e quatro) meses;
- foi realizado um aditamento com o estudo de estabilidade concluído (24 meses) imediatamente após a publicação do deferimento do registro.

A área técnica argumentou quenão seria possível conceder um prazo de 24 meses apenas com os dados de 6 meses de estabilidade e que o instrumento da exigência não seria cabível para a solicitação de dados atualizados, considerando o princípio de economia processual e a celeridade de análise.

Nesse cenário, a empresa protocolou a petição de ampliação de prazo de validade, com os documentos requeridos na Resolução - RDC nº 73, de 7 de abril de 2016, sob expediente 4707007/22-2.

Assim, no pedido em comento, foi destacado que a aceitação no mercado de medicamentos com prazo de validade menor que 24 meses é menor e, com isso, a disponibilização de um medicamento similar, único concorrente do medicamento de referência, poderia impactar negativamente não só a empresa em relação à cadeia de distribuição e à reputação quanto à qualidade do produto, como também aos consumidores.

Portanto, **a Libbs Farmacêutica solicita que a petição ordinária de ampliação de prazo de validade seja, excepcionalmente, considerada como uma petição de implementação imediata, permitindo, dessa forma, que os primeiros lotes sejam fabricados e comercializados com o prazo de validade de 24 meses.** Conforme informou a empresa, a petição possui dados completos que corroboram com o prazo de validade pleiteado, com resultados dentro das especificações de qualidade.

Este é o relatório.

2. Análise

2.1 Considerações Iniciais

Primeiramente, é importante contextualizar que o medicamento que aqui discutimos contém o princípio ativo bromidrato de vortioxetina, indicado para o tratamento do transtorno depressivo maior (TDM) em adultos, conforme bula do medicamento de referência. <https://consultas.anvisa.gov.br/#/bulario/q/?nomeProduto=BRINTELLIX>

Segundo a literatura científica o transtorno depressivo maior é uma doença médica que afeta como as pessoas se sentem, pensam e se comportam, causando sentimentos persistentes de tristeza e perda de interesse em atividades anteriormente apreciadas. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4296590/>

O TDM é considerado uma das mais prevalentes e graves doenças entre todas as enfermidades médicas. Essa afirmativa se justifica porque o TDM se apresenta com episódios de longa duração e altas taxas de cronicidade e de recorrência, levando a perdas profissionais, prejuízo físico e psíquico, além de considerável morbimortalidade por suicídio ou por associação com outras doenças. Também, é descrito como um fator de risco independente para a hipertensão arterial HA, principalmente se acontecem episódios recorrentes ou mesmo um longo tempo de desenvolvimento da doença. <https://www.scielo.br/j/rprs/a/zs7Wv8TV3ZsRF8DHCTMjmKB/?format=pdf&lang=pt>

2.2 Do tratamento

O TDM é uma condição de saúde mental tratável, os recursos terapêuticos incluem medicação psicotrópica e antidepressiva, podendo ser apoiadas com psicoterapias.

Segundo a literatura, o tratamento dessa doença deve ser individualizado com base na gravidade dos sintomas, transtornos concomitantes e histórico de doença mental do paciente.

Há registrado na Anvisa vários tipos de medicamentos antidepressivos que podem ser prescritos para o TDM. Contudo, o paciente pode precisar experimentar diferentes tipos de medicamentos e várias dosagens para encontrar a combinação mais eficiente e com o menor perfil de efeitos colaterais. Desta forma, é importante ampliar o arsenal terapêutico para que o médico, juntamente com o paciente, tenha opções de escolha que mais favorecem os efeitos terapêuticos e o uso racional dos medicamentos.

Em uma rápida avaliação, os moduladores de serotonina registrados na Anvisa são medicamentos com os seguintes princípios ativos: trazodona, mirtazapina, vilazodona e vortioxetina.

Contudo, quando se busca pelos medicamentos que já se encontram disponíveis no mercado, os dados da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED) mostram que para o princípio ativo vortioxetina existem apenas dois produtos com preços máximos estabelecidos pela Câmara. São eles, o medicamento de referência

Brintellix, registrado em 26/10/2015 na categoria de medicamento novo, e o Vurtuoso, registrado em 27/12/2021 na categoria de medicamento similar.

Para ambos os medicamentos, o detentor de registro é a empresa Lundbeck Brasil Ltda, que detém o monopólio da comercialização no país dos medicamentos à base de vortioxetina, o que causa assimetria de informação no mercado e imprime uma falsa concorrência no segmento terapêutico de TDM.

Portanto, quanto mais medicamentos estiverem disponíveis no mercado para o tratamento de TDM e com diferentes princípios ativos, mais opções terapêuticas poderão ser utilizadas pelos médicos para o tratamento da doença.

2.3 Da manifestação da QQMED e GGMED

Ordinariamente, a fim de contribuir com a análise deste pedido, foi solicitada a manifestação da Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (QQMED). A seguir, destaca-se os principais pontos da NOTA TÉCNICA Nº 65/2022/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA.

A QQMED justificou que o prazo de validade provisório de 24 meses para um produto era uma possibilidade prevista pela RE nº 01/2005, porém não aplicada para todos os casos e que na prática, considerando o tempo em fila, era comum que os estudos completos fossem apresentados antes do deferimento do registro, geralmente por meio de cumprimento de exigência.

Segundo a equipe técnica, para o caso em tela, o detentor do registro, mesmo iniciando os estudos de estabilidade antes da vigência da Resolução RDC nº 318/2019, conduziu os testes à luz do novo regramento para o ensaio de fotoestabilidade e ao analisar os resultados de estabilidade do produto por estatística de tendência.

A argumentação trazida pela área técnica foi compreender as razões que levaram a Libbs ter sido econômica na instrução do processo de registro, principalmente o aporte da documentação completa antes da publicação do deferimento do registro, uma vez que a empresa já detinha desses dados no final de outubro de 2021. Tal documentação poderia sustentar o prazo de validade de 24 meses, conforme estabelecido na RDC nº 318/19, bem como em março de 2022, a empresa foi avisada sobre a condução dos trâmites finais da análise, com as ressalvas sobre o prazo de validade.

Conforme justificativas da empresa, houve o entendimento de que os dados complementares e atualizados seriam solicitados em exigência. Como o ato seguinte foi a publicação da Resolução-RE nº 1.485, de 05 de maio de 2022 que deferiu o medicamento Similar VOEXTOR® com prazo de 18 (dezoito) meses, foi solicitada a retificação desta publicação com a apresentação dos dados completos do estudo de longa duração.

No dia 15/09/2022 foi realizada uma reunião com a área técnica, onde foi informado que a retificação de publicação não seria cabível, tendo em vista que os dados necessários para a aprovação de 24 meses não estavam presentes na submissão do registro. Deste modo, a empresa foi orientada a protocolar petição de ampliação de prazo de validade.

Em sua nota técnica, a QQMED informou que como o estudo foi protocolado recentemente e a petição não atende a critérios definidos de priorização, estima-se que a análise ordinária ocorra em 2 a 3 meses.

Quanto à ausência de exigência ao processo, a QQMED salientou que esse instrumento se caracteriza como diligência ao processo quando a autoridade sanitária entender necessária a solicitação de informações ou esclarecimentos sobre a documentação que instruiu a petição protocolada. Nesse contexto, as áreas técnicas da GGMED têm despendido esforços para aumentar a eficiência da análise com vistas a diminuir os prazos de análise de petições, mesmo com quadro restrito de servidores; a redução do número de exigências é um dos instrumentos utilizados para alcançar esse objetivo.

Adicionalmente, em 21/10/2022, esta Segunda Diretoria emitiu o DESPACHO Nº 1465/2022/SEI/DIRE2/ANVISA e solicitou mais esclarecimentos à QQMED/GGMED.

Em resposta, a QQMED, por meio do DESPACHO Nº 337/2022/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA reforçou que as metodologias de análise de teor e produtos de degradação foram consideradas como satisfatórias nos termos da

regulamentação da Anvisa e conforme parecer técnico, emitido após análise da petição, não houve questionamentos quanto a esses pontos.

Nessa manifestação, ressalta-se a confirmação da área técnica de que os resultados das análises executadas durante todos os meses foram mantidos dentro das suas especificações, os resultados se encontram de acordo com a RDC nº 318/19 e sustentam o prazo de validade para 24 meses.

Por fim, a QGMED ponderou que *“o blister alu/alu é, em tese, mais protetor em relação ao oxigênio e a umidade, entretanto não propicia maior proteção em relação à temperatura, que possui importância significativa no contexto da estabilidade. Ademais, outros aspectos devem ser considerados quando se compara os medicamentos, tendo em vista a existência de excipientes, processo produtivo e fabricante de IFA diferentes. Dessa forma, esse ponto deve ser tratado com cautela, pois não representa uma maior estabilidade conferida ao medicamento cópia e pode ser suplantada por outros atributos, tais como a formulação, o processo de produção e algumas propriedades físicas do IFA.”*

2.4 Das considerações e pedido da empresa

Neste pedido excepcional, a empresa aportou os documentos referentes à execução dos estudos de estabilidade de longa duração completos, com término de incubação (retirada da câmara) em setembro de 2021 e término das análises em 21 de outubro de 2021. Entre suas alegações, a empresa afirma que:

... foi diligente e participou de reunião realizada em 15/09/2022 com a Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (QGMED) onde foram esclarecidos os seguintes pontos:

∴ foi apresentada análise de tendência dos resultados de 6 (seis) meses acelerado e longa duração na submissão de registro;

∴ o registro foi deferido sem emissão de qualquer exigência, ou seja, não foram solicitados os resultados de análise de 24 (vinte e quatro) meses;

∴ foi realizado um aditamento com o estudo de estabilidade concluído (24 meses) imediatamente após a publicação do deferimento do registro.

...

Entre o início do estudo de estabilidade e o protocolo do pedido de registro do Medicamento Similar VOEXTOR® (bromidrato de vortioxetina), esta Agência fez publicar a Resolução - RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019, que revogou a Resolução - RE nº 1, de 29 de julho de 2005, mas dispõe que:

serão aceitos estudos que estejam de acordo com a Resolução - RE nº 1, de 29 de julho de 2005; e,

o estudo deverá haver sido iniciado antes da publicação desta Resolução, enquanto a respectiva petição deverá haver sido protocolada em até 24 (vinte e quatro) meses contados a partir do início do estudo.

Considerando que o pedido de registro foi realizado poucos meses após a vigência da Resolução - RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019, o Art. 111 da referida norma foi integralmente cumprido.

É importante verificar que o Art. 111, da Resolução - RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019 abraça, converge e vai ao encontro da Resolução - RE nº 1, de 29 de julho de 2005, na medida em que seu caput e inciso III assim requerem:

“Art. 111. Para petições de registro e mudanças pós-registro de medicamento e petições de regularização ou mudanças no IFA, quando solicitados Estudos de Estabilidade, serão aceitos estudos que estejam de acordo com as normas a que se refere o art. 114 desta Resolução, desde que uma das seguintes condições seja cumprida:

III - no caso de registros de medicamentos ou regularização de IFA, o estudo deverá haver sido iniciado antes da publicação desta Resolução, enquanto a respectiva petição deverá haver sido protocolada em até 24 (vinte e quatro) meses contados a partir do início do estudo.” (Grifou-se)

A empresa repisa que atendeu os ditames da RDC nº 318, de 6 de novembro de 2019, em seu Art. 111, bem como o item 2.1 da Resolução - RE nº 1, de 29 de julho de 2005, sendo por isso, no seu entendimento, certo o deferimento do prazo de validade de 24 meses.

Em síntese a empresa também argumentou:

No mercado de medicamentos a aceitação de produtos com prazo de validade menor que 24 (vinte e quatro) meses é menor e, com isso, a disponibilização de um medicamento similar, único concorrente do medicamento de referência, pode impactar negativamente não só à Empresa em relação à cadeia de distribuição e em relação à reputação no que

tange à qualidade do produto, mas também aos consumidores.

Atualmente, o medicamento de referência, Brintellix da empresa Lundbeck, possui alto custo estando hoje com reserva de mercado, por ser medicamento único não propiciando amplo acesso à população. A luta dos concorrentes em trazer um medicamento acessível à população se esbarra no monopólio hoje assumido pelo medicamento de referência. Assim, nós, como primeiro similar, enfrentamos barreiras colocadas pelo detentor do medicamento de referência, como por exemplo, recursos relacionados à patente a qual já estaria expirando.

2.5 Das considerações da Segunda Diretoria

A empresa Libbs peticionou o processo de registro em 04/05/2020, sendo o registro do medicamento similar Voextor® (bromidrato de vortioxetina, forma farmacêutica comprimido 5 e 10mg e uso oral) concedido em 09/05/2022, considerando o Brintellix, da empresa Lundbeck do Brasil, como o medicamento de referência.

A pesquisa, o desenvolvimento de metodologia analítica, da formulação e do produto acabado, produção de lotes pilotos e o início da condução dos estudos de estabilidade desse medicamento foram realizados à época da vigência da RE n° 01/2005.

Registra-se a evolução normativa sobre a condução dos estudos de estabilidade, a partir da publicação da RDC n° 318/2019, contudo, é importante também ponderar que até recentemente, a RE n° 01/2005 representou um importante instrumento regulatório e técnico para estabelecer o prazo de validade dos medicamentos no Brasil e não houve indicação de adequação dos prazos de validade dos medicamentos já registrados, uma vez que não se vislumbrou risco à saúde.

Em apertada síntese, o centro do debate aqui é a interpretação normativa, especialmente, quanto ao entendimento sobre qual das regulamentações deveria ser aplicada para a concessão do prazo de validade.

2.5.1 Dos estudos de estabilidade

Para essa questão é primordial acrescentarmos algumas considerações quanto à finalidade dos estudos de estabilidade e fotoestabilidade.

Para iniciar o tema, ressalta-se que a RDC n° 318/2019 trouxe mais detalhamento e aprimoramento das diretrizes dos estudos de estabilidade, porém manteve a condição essencial quantos aos parâmetros de umidade e temperatura para a condução desses estudos.

Destaca-se que a estabilidade é um importante parâmetro para avaliar a qualidade, segurança e eficácia exigidas para o registro sanitário de um medicamento. É fundamental o cumprimento de exigências legais previstas nas Resoluções da Anvisa, pois instabilidade farmacêutica pode estar relacionada à perda do efeito terapêutico ou à exposição do paciente aos efeitos tóxicos de produtos de degradação. Assim, para a comprovação da estabilidade e a determinação do prazo de validade de um medicamento é essencial a aplicação de métodos analíticos físico-químicos e microbiológicos quantitativos, específicos, sensíveis e validados. Além disso, os métodos analíticos devem ser capazes de detectar alterações nas propriedades químicas, físicas e microbiológicas do medicamento, em função do tempo e das condições de armazenamento.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) define estabilidade farmacêutica como a capacidade do produto farmacêutico manter suas propriedades químicas, físicas, microbiológicas e biofarmacêuticas dentro dos limites especificados durante todo o seu prazo de validade ([OMS, 1996](#)).

Segundo o guia para Realização de Estudos de Estabilidade, a Resolução RE n° 01/2005, estabilidade farmacêutica é a “capacidade de uma dada formulação, em um recipiente ou sistema de acondicionamento específico, manter-se dentro de suas especificações físicas, químicas, microbiológicas, terapêuticas e toxicológicas” ([BRASIL, 2005](#)).

Para cada forma farmacêutica, o estudo de estabilidade avalia diferentes parâmetros, tais como: propriedades organolépticas, microbiológico, teor, dissolução, produto de degradação e outras ([BRASIL, 2005](#)). Várias reações químicas podem resultar na degradação de princípios ativos e excipientes. Qualquer alteração na estrutura do princípio

ativo pode reduzir a atividade terapêutica e levar a efeitos indesejados, sendo possível ocorrer recidiva da patologia, ineficácia do tratamento e potencialização do efeito tóxico. Dessa forma, a determinação da estabilidade do medicamento é fundamental para manutenção e recuperação da saúde.

Os métodos analíticos utilizados pela empresa devem ser adequados aos estudos de estabilidade e capazes de ser indicativo da estabilidade do medicamento. É necessário também que o método tenha precisão, exatidão, seja seletivo e capaz de detectar produtos de degradação, garantindo a tríade qualidade, eficácia e segurança do medicamento.

O estudo acelerado é projetado para favorecer a velocidade de degradação química, alterações físicas no medicamento e para estimar o prazo de validade nas condições previstas de armazenamento (BRASIL, 2005). O estudo de longa duração é realizado nas condições normais de armazenamento com objetivo de confirmar os dados obtidos no estudo acelerado ([NUDELMAN, 1975; WHO, 1996](#)).

Assim, a partir dos resultados obtidos em um estudo de estabilidade acelerada, acompanhados dos resultados preliminares do estudo de longa duração de três lotes piloto, conforme a versão comentada dessa normativa, era possível extrapolar e conceder um prazo de validade provisório ao medicamento:

ESTUDO DE ESTABILIDADE ACELERADO

Estudo projetado para acelerar a degradação química e/ou mudanças físicas de um produto farmacêutico em condições forçadas de armazenamento. Os dados assim obtidos, juntamente com aqueles derivados dos estudos de longa duração, podem ser usados para avaliar efeitos químicos e físicos prolongados em condições não aceleradas e para avaliar o impacto de curtas exposições a condições fora daquelas estabelecidas no rótulo do produto, que podem ocorrer durante o transporte.

Comentário:

Os dados obtidos de um estudo de estabilidade acelerado somados aos dados preliminares obtidos do estudo de longa duração podem ser usados para avaliação do impacto que os efeitos físicos e químicos promovem em um produto farmacêutico quando este é exposto a condições fora das estabelecidas pela rotulagem, ou seja, em condições forçadas de armazenamento por um curto período de tempo período. Este tipo de estudo vem demonstrando empiricamente e com grande probabilidade de acerto o que ocorreria no produto farmacêutico quando este é submetido a condições normais de armazenamento por longo período de tempo. Na grande maioria das vezes, o estudo de longa duração confirma o prognóstico dado pelo estudo acelerado (ANVISA, 2005).

Acrescenta-se, conforme disposto na publicação, temos que guia de estabilidade, vigente a partir de 11/11/2019 é um instrumento regulatório não normativo, de caráter recomendatório e não vinculante, sendo, portanto, possível o uso de abordagens alternativas às proposições dispostas neste documento regulatório, desde que compatíveis com os requisitos relacionados ao caso concreto. A inobservância ao conteúdo deste documento não caracteriza infração sanitária, nem constitui motivo para indeferimento de petições, desde que atendidos os requisitos exigidos pela legislação. [https://pesquisa.anvisa.gov.br/upload/surveys/15455/files/Guia%20de%20Estudos%20de%20Estabilidade\(1\).PDF](https://pesquisa.anvisa.gov.br/upload/surveys/15455/files/Guia%20de%20Estudos%20de%20Estabilidade(1).PDF)

2.5.2 Da interpretação normativa

Importante lembrar que a empresa iniciou a condução dos estudos de estabilidade acelerada e longa duração na vigência da RE n° 01/2005, em setembro de 2019 e que a RDC n° 318, de 6 de novembro de 2019, foi publicada em 07/11/2019.

Registra-se que a época, a diretriz que definia claramente os critérios para definir o prazo de validade era a RE 01/2005, além disso a empresa não teve nenhum resultado dos ensaios analíticos (qualitativo e quantitativo) fora das especificações estabelecidas e aceitas pela área técnica da Anvisa.

O Capítulo VII trata das disposições finais e transitórias do referido regramento, assim, conforme o Art. 111 tem-se que:

Art 111. Para petições de registro e mudanças pós-registro de medicamento e petições de regularização ou mudanças no IFA, quando solicitados Estudos de Estabilidade, **serão aceitos estudos que estejam de acordo com as normas a que se refere o art. 114 desta Resolução, desde que uma das seguintes condições seja cumprida: (grifo nosso)**

I- em qualquer caso, o estudo deverá haver sido finalizado antes da publicação desta Resolução, enquanto a respectiva petição deverá haver sido protocolada em até 6 (seis) meses contados da data de publicação desta Resolução;

II- no caso de mudanças pós-registro de medicamento ou mudanças pós-regularização do IFA, o estudo deverá haver sido iniciado antes da publicação desta Resolução, enquanto a respectiva petição deverá haver sido protocolada em até 6 (seis) meses contados da data de vencimento do lote mais antigo deste estudo, considerando o Prazo de Validade aprovado no momento do protocolo; ou

III- no caso de registros de medicamentos ou regularização de IFA, o estudo deverá haver sido iniciado antes da publicação desta Resolução, enquanto a respectiva petição deverá haver sido protocolada em até 24 (vinte e quatro) meses contados a partir do início do estudo. (grifo nosso)

[...]

Art. 114. Ficam revogados:

I- a Resolução - RE n° 1, de 29 de julho de 2005;

II- a Resolução - RDC n° 45, de 9 de agosto de 2012;

III- o item 5.6.3 da Resolução - RDC n° 08, de 2 de janeiro de 2001;

IV- a Instrução Normativa - IN n° 4, de 11 de abril de 2007;

V- a Orientação de Serviço n° 02/2013-GGMED/ANVISA, de 1° de fevereiro de 2013; e

VI- a Orientação de Serviço n° 01/2012-GGMED/ANVISA, de 17 de outubro de 2012.

Conforme RE n° 01/2005, temos que para fins de concessão de prazo de validade do medicamento, a empresa deveria apresentar à Anvisa, o relatório com os resultados completos de estabilidade acelerada e parciais de estabilidade de longa duração, referente a 3 (três) lotes fabricados do medicamento. Nesta regulamentação, se os estudos de estabilidade acelerado e os dados parciais de longa duração forem aprovados, é possível conceder um prazo de validade provisório de 24 meses e a sua confirmação ocorreria na renovação do registro.

2.1 O prazo de validade de um produto a ser comercializado no Brasil é determinado por um estudo de estabilidade de longa duração de acordo com os parâmetros definidos em tabela abaixo. Por ocasião do registro poderá ser concedido um prazo de validade provisório de 24 meses se aprovado o relatório de estudo de estabilidade de longa duração de 12 meses ou relatório de estudo de estabilidade acelerado de 6 meses acompanhado dos resultados preliminares do estudo de longa duração com, conforme parâmetros definidos em tabela abaixo.

...

2.2. O prazo de validade deve ser confirmado mediante a apresentação de um estudo de estabilidade de longa duração de 24 meses de duração, protocolado na forma de complementação de informações ao processo. A presença desta documentação no processo é necessária para a renovação do registro.

...

2.10. Para fins de prazo de validade provisório de 24 meses será aprovado o relatório de estabilidade acelerado ou de longa duração de 12 meses que apresentar variação menor ou igual a 5,0% do valor de análise da liberação do lote, mantidas as demais especificações.

https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/saudelegis/anvisa/2005/res0001_29_07_2005.html

Importante, registrar que nos estudos de estabilidade apresentados nos autos, a variabilidade dos ensaios de teor, impureza e dissolução é inferior ao 5% previsto no item 2.10 da RE n° 01/2005.

Quanto à frequência dos testes, a RE n° 01/2005 traz a previsão conforme se segue:

4. FREQUÊNCIA DOS TESTES

4.1. Estudo acelerado: 0, 3 e 6 meses para doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável). Para as demais provas apresentar estudo aos 6 meses comparativo ao momento zero.

4.2. Estudo de longa duração: 0, 3, 6, 9, 12, 18, 24 meses para doseamento, quantificação de produtos de degradação, dissolução (quando aplicável) e pH (quando aplicável). Para as demais provas, apresentar estudo no prazo de validade requerido comparativo ao momento zero.

Ainda segundo a RE n° 01/2005, há a previsão da condução de estudos adicionais, tais como o de fotoestabilidade. O estudo de fotoestabilidade é realizado em condições controladas, expondo o insumo farmacêutico ativo e medicamento na embalagem

primária há uma forte exposição de luz. O procedimento para a realização deste ensaio, normalmente, não demora mais que uma semana. A finalidade do estudo de fotoestabilidade é demonstrar que o IFA ou medicamento, quando exposto à luz, mantém-se dentro das especificações, orientando as condições de armazenamento e a definição da embalagem.

Nesta direção, pontua-se também que o estudo de fotoestabilidade para produtos farmacêuticos é importante para que a exposição à luz não seja capaz de resultar em mudanças inaceitáveis às características intrínsecas do medicamento (ANVISA, 2005). Este estudo direciona a escolha da embalagem adequada e as orientações quanto às condições de armazenamento e acondicionamento. Acrescenta-se que o objetivo do ensaio de fotoestabilidade não é determinar ou projetar o prazo de validade do medicamento.

2.7. Estudos adicionais, tais como fotoestabilidade que se façam pertinentes de acordo com as propriedades do produto em questão, poderão ser necessárias para a comprovação da estabilidade de produtos farmacêuticos. Nestes casos sugerimos seguir recomendação técnica disponível no portal da Anvisa. A não apresentação de estudo de fotoestabilidade deve vir acompanhada de justificativa técnica com evidência científica de que o(s) ativos(s) não sofre(m) degradação em presença de luz ou de que a embalagem primária não permite a passagem de luz.

A empresa estabeleceu em seu protocolo para a condução dos estudos de estabilidade e fotoestabilidade, principalmente no quesito inovador fotoestabilidade e análise estatística de tendência, utilizando as diretrizes da RDC n° 318/2019, o que trouxe mais completude à análise do comportamento do medicamento.

É oportuno pontuar que a embalagem primária do medicamento Voextor (bromidrato de vortioxetina) é um blister do tipo alumínio e alumínio, conhecido como Alu/Alu.

Uma vez que a estabilidade pode ser comprometida por degradação térmica, oxidação, radiação UV, microorganismos ou hidrólise, as empresas normalmente escolhem essa embalagem, considerando que é essencial que o Ingrediente Farmacêutico Ativo (IFA) deve permanecer estável no produto acabado até o final de sua vida útil para garantir a eficácia e a segurança do paciente.

O blister tipo Alu/Alu oferece uma barreira quase que completa contra umidade, luz e ar, ou seja, essa embalagem oferece proteção contra esses fatores, que podem levar à perda de estabilidade, a reduzir o prazo de validade ou causar ineficácia do medicamento.

Novamente registra-se que a empresa protocolou o pedido de registro em 04/05/2020, isto é, dentro dos 6 (seis) meses previstos no inciso I do art. 111, bem como iniciou o estudo de estabilidade acelerado e longa duração em setembro de 2019, dentro do prazo previsto no inciso III do art. 111, ou seja, antes de 7 de novembro de 2019, data da publicação da RDC n° 318/2019.

A área técnica alega que o fato da empresa ter conduzido o estudo de fotoestabilidade e ter realizado análise estatística de tendência nos termos da RDC n° 318/2019, levou à aplicação total da atual regulamentação. Entretanto, essa é uma interpretação mais abrangente do que o previsto no Art. 111 da RDC n° 318/2019, especialmente, porque o estudo de estabilidade avaliado para definir o prazo de validade foi conduzido e apresentado no escopo da RE n° 01/2005, que traz claramente nos itens 2.1, 2.2 e 2.10 as diretrizes para a concessão do prazo de validade de 24 meses. A análise de tendência realizada pela empresa é uma boa prática e não invalida as diretrizes da RE n° 01/2005.

Ressalta-se, que processo aguardou quase 2(dois) anos na Anvisa até sua conclusão, esta decisão foi realizada sem a necessidade de emissão de exigência por parte de tecnologia farmacêutica, o que se pressupõe uma boa qualidade do dossiê técnico submetido para avaliação da Anvisa. Assim, ainda que a empresa tenha sido informada do início da análise, estabelecimento do prazo de validade divergente do pedido da empresa, poderia ser dada a oportunidade ao esclarecimento, para se finalizar o tema sem margens a dupla interpretação da regulamentação.

Por outro lado, caberia à empresa, dentro do prazo legal, ter impetrado recurso administrativo, ao invés da petição de retificação de publicação.

Para fins de pacificar o tema, diante do cenário exposto, a empresa foi orientada pela área técnica a protocolar petição de ampliação de prazo de validade de 18 meses para

24 meses, com perspectiva para iniciar a análise em 2 a 3 meses.

No pedido aqui analisado, a empresa solicita a imediata implementação do prazo de validade de 24 meses, a fim de permitir o lançamento do medicamento e a disponibilização ao comércio, uma vez que o preço também já foi concedido pela [Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos - CMED](#).

2.6 Considerações finais

Em que pese não ser o foco desta avaliação, é importante registrar que o mercado farmacêutico é complexo e que o avanço tecnológico tornou possível o maior acesso aos medicamentos. Assim, o lançamento e comercialização de mais um medicamento com semelhança quanto às características farmacotécnicas e a equivalência terapêutica ao medicamento de referência, favorece a concorrência, o acesso e a redução dos custos do tratamento, resultando em benefícios ao paciente e à saúde pública.

Após toda exposição e elementos discutidos neste voto, esta relatoria entende que do ponto de vista sanitário é razoável e proporcional que a empresa possa fabricar os lotes para o lançamento do medicamento com a implementação do prazo de validade de 24 meses na embalagem primária e secundária, ficando responsável em suspender a distribuição, comercialização e uso, caso a petição de ampliação de prazo validade seja indeferida.

Adicionalmente, a discussão apontou pela necessidade de pacificar o entendimento quanto à interpretação da regulamentação. Ou seja, a realização de estudos adicionais ou complementares, tais como fotoestabilidade e análise de tendência segundo a RDC n° 318/2019, não invalidar as situações previstas no art. 111 e seus incisos, desde que o relatório, incluindo as metodologias analíticas e os resultados dos estudos de estabilidade acelerada e longa duração em andamento, sejam considerados adequados e suportem o prazo de validade pleiteado para o medicamento.

3. Voto

Em síntese, considerando:

- a) que o medicamento Voextor foi registrado pela Anvisa por atender aos padrões de qualidade, eficácia e segurança;
- b) os resultados dos estudos de estabilidade acelerada e longa duração indicam que o prazo de validade de medicamento é de 24 meses;
- c) o acondicionamento do medicamento Voextor (bromidrato de vortioxetina) é um blister do tipo alumínio/alumínio (embalagem primária);
- d) que blister tipo Alu/Alu oferece ao medicamento, uma barreira quase que completa contra umidade, luz e ar, alguns dos aspectos importantes para a sua proteção;
- e) o balanço benefício-risco favorável, referente à oportunidade de se ampliar o acesso a mais um medicamento registrado pela Anvisa;
- f) que a própria empresa informou que o lançamento de um novo produto sob prescrição envolve outras etapas, tais como abertura da ordem de fabricação, distribuição, entrega as farmácias e o tempo de propaganda médica para que os prescritores saibam da existência do novo produto e comecem então a prescrever o medicamento;
- g) que a empresa é responsável pelo recolhimento do mercado, caso surjam queixas técnicas sobre o medicamento;
- h) a previsão de 2 a 3 meses para conclusão da petição de ampliação de prazo de validade pela GQMED/GGMED;
- i) que o tema central foi a divergência frente interpretação do art. 111 e seus incisos, no que tange a transição da RDC n° 318/2019 e todo o racional técnico e regulamentar exposto,

Manifesto-me FAVORÁVEL para que a empresa possa fabricar os lotes para o

lançamento do medicamento com a implementação do prazo de validade de 24 meses na embalagem primária e secundária, ficando responsável em suspender a distribuição, comercialização e uso, caso a petição de ampliação de prazo validade seja indeferida.

Adicionalmente, para a pacificação do entendimento quanto à interpretação da regulamentação, VOTO para que a realização de estudos adicionais ou complementares, tais como fotoestabilidade e análise de tendência segundo a RDC n° 318/2019, não invalidem as situações previstas no art. 111 e seus incisos, desde que o relatório contemple metodologias analíticas e resultados dos estudos de estabilidade acelerada e longa duração em andamento, conduzidos segundo a RE n° 01/2005, suportem o prazo de validade pleiteado para o medicamento. Nestes casos de enquadramento nas regras de transição da RDC n° 318/2019, o Guia n° 28/2019 não deve ser aplicável sem contextualização e oportunidade de discussão técnica do tema com a empresa, uma vez que o objetivo deste documento é esmiuçar o cumprimento da RDC n° 318/2019. Os processos de decisão para determinação de prazo de validade provisório, seja para temperatura ambiente ou sob refrigeração (Fig. 15 e 16 do Guia n° 28/2019) foram desenhados com referência à escrita da RDC n° 318/2019.

Solicito inclusão deste voto em Circuito Deliberativo para Decisão final à soberania da Diretoria Colegiada da Anvisa.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 31/10/2022, às 17:42, 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 **2118693** e o código CRC **4613E3A4**.