

VOTO Nº 233/2023/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.922546/2023-69

Expediente nº 0873957/23-7

Analisa pedido de
excepcionalidade
para aumento de tamanho de
lote de produto de *Cannabis*.

Área responsável: GGMED/DIRE2

Relator: Diretora Meiruze Sousa Freitas

1. Relatório

Trata-se de pedido de excepcionalidade protocolado pela empresa Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A para aumento de tamanho de lote de seus produtos de Cannabis com autorização sanitária concedida pela Anvisa: Canabidiol Mantecorp Farmasa 23,75mg/mL, Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa 79,14mg/mL e Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa 160,32mg/mL.

Em seu pedido de excepcionalidade, a empresa fez uma apresentação acerca do cenário de uso de cannabis medicinal, no qual foram apresentados, em síntese, os seguintes pontos:

- O crescimento do uso de cannabis para fins medicinais no Brasil;
- O aumento no número de pacientes que utilizam produtos à base de cannabis;
- A crescente adesão de médicos prescritores e a incorporação desses produtos ao Sistema Único de Saúde (SUS);
- As áreas médicas mais envolvidas;
- A necessidade de padronização dos produtos;
- A relevância de disponibilizar tratamentos eficazes para doenças crônicas;
- Projetos de lei em tramitação no Senado Federal relacionados à distribuição de produtos à base de cannabis pelo SUS;
- A necessidade de ampliar o acesso aos tratamentos à base de cannabis; e
- A importância de aumentar o tamanho dos lotes de produção para garantir o acesso contínuo e reduzir os custos para os pacientes.

Especificamente sobre o pedido de excepcionalidade para o aumento do tamanho de lote, a empresa ponderou que por se tratar de uma norma de transição, até o presente momento, não está previsto todo tipo de assunto de pós-autorização sanitária, como a possibilidade de aumento de tamanho de lote, por exemplo. Com esta aprovação por via excepcional, mais pacientes serão assistidos, o acesso ao tratamento para os quais as demais alternativas terapêuticas já foram devidamente extenuadas será ampliado e o abastecimento do mercado será mantido.

Para tanto, a Cosmed pontua que os tamanhos de lotes propostos são 80Kg para Canabidiol Mantecorp Farmasa 23,75 mg/mL e 50Kg para Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa 79,14 mg/mL e Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa 160,32 mg/mL, e os estudos de estabilidade já estão em andamento considerando os lotes fabricados conforme tamanhos propostos.

A Cosmed ainda apresentou argumentos relativos ao prazo transcorrido desde a produção no país de origem até à comercialização do produto no Brasil, que pode ultrapassar o prazo de validade do produto e ensejar o descarte dos produtos, conforme segue, em síntese:

Por se tratar de produtos sujeito a controle especial, conforme disposto na RDC 367/2020, anteriormente à importação é necessária a obtenção de cotas de importação e, posteriormente, Autorização de Importação (AI) emitidas por esta Agência. Adicionou que, dado o o atual panorama relacionado às cotas de importação e à alta demanda de vendas do produto, a qual superou as expectativas inicialmente planejadas pela Companhia, a empresa vislumbra risco de desabastecimento iminente, caso o pedido de aumento de tamanho de lote não seja deferido.

Isto porque, a cota de importação atualmente deferida pela Agência não possibilita que novos lotes sejam importados. Ademais, a empresa apontou que este tipo de produto possui um elevado *lead time* de produção (aproximadamente 4 meses) e de importação (aproximadamente 5 meses), devido às autorizações e análises de controle de qualidade necessárias realizadas em laboratório próprio e em terceiro, tanto no país de origem (Colômbia), quanto no Brasil, no qual o produto ainda passa pela etapa de encartuchamento, o que pode resultar na ruptura de abastecimento.

Aliado a esta questão, tem ainda o prazo de escoamento do produto, que pode ficar comprometido por conta do tempo transcorrido desde a sua produção até a sua comercialização, que pode ultrapassar os 12 meses do prazo de validade do produto. A exemplo ilustrativo, considerando as atividades de produção iniciadas em abril/maio de 2023 e aproximadamente 9 meses de *lead time* completo para disponibilização e comercialização, estima-se que o produto será destinado à venda apenas em janeiro de 2024, com isso, a empresa terá apenas 4 meses para realizar o escoamento do produto.

Em seguida, a empresa expôs os benefícios atrelados ao aumento de tamanho de lote:

Com a oportunidade de implementação do aumento de tamanho de lote, a empresa estima as seguintes prerrogativas:

- a) Ampliação do acesso da população aos referidos produtos;
- b) Manutenção do abastecimento do mercado evitando quaisquer rupturas;
- c) Aumento do rendimento médio de lotes, considerando que as quantidades de retirada de amostra para retém e análise de controle qualidade não serão alteradas, para o Canabidiol Mantecorp Farmasa 23,75mg/mL com o aumento do lote em 8 vezes haverá um rendimento médio estimado de 98% versus 82,3% em relação ao tamanho atual, para o Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa 79,14mg/mL com o aumento do lote em 5 vezes haverá um rendimento médio estimado de 97% versus 82,3% em relação ao tamanho atual, para o Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa 160,32mg/mL com o aumento do lote em 5 vezes haverá um rendimento médio estimado de 96% versus 81% em relação ao tamanho atual;
- d) Redução do ônus e do tempo de análise de controle de qualidade, de até 12 semanas para até 2 semanas, possibilitando maior agilidade de distribuição e maior tempo de validade do produto com o paciente;
- e) Redução do tempo necessário para produção dos lotes tendo em vista que o Fondo Nacional de Estupefacientes - FNE - da Colômbia (país de origem dos produtos autorizados) tem como premissa a aprovação da fabricação de cada lote;
- f) Redução de riscos de contaminação cruzada na produção, visto que ocorrerão menos trocas de lotes;
- g) Simplificação do processo de importação devido à redução do número de lotes que precisam ser importados para cobrir a demanda pelos produtos.

Em adição, a empresa afirmou que o pedido está consubstanciado no seu compromisso com a transparência e boa-fé e que apresentará a documentação relacionada abaixo para os três produtos, tão logo ocorra o deferimento do pedido de excepcionalidade. Os produtos de cannabis com autorizações sanitárias aprovadas seguirão a via de Registro como Medicamento Específico ou Medicamento Fitoterápico mediante a condução das evidências de eficácia e segurança. As categorias supracitadas possuem normativas vigentes que preveem o aumento de tamanho de lote em até 10 vezes com documentações equivalentes solicitadas em ambas as resoluções, RDC 708/2022 (Pós-registro de Fitoterápicos) e RDC 76/2016 (Pós-registro de Específicos).

O conjunto de documentos requisitados considerando ambas normativas são:

- Relatório de Produção incluindo os quadros "a", "c" e "d" e ordem de produção;
- Laudo de análise do produto acabado (1 lote);
- Protocolo ou Relatório de estudo de estabilidade (1 lote);
- CBPF Anvisa

A empresa entende que alterar o tamanho de lote durante o período de vigência da autorização sanitária (5 anos) não irá gerar impactos negativos para qualidade e segurança do produto, e que o aumento de até 10 vezes em relação ao tamanho do lote aprovado não compromete a qualidade dos produtos autorizados por essa Agência, uma vez que os documentos citados permitirão avaliar as características e a qualidade do produto.

Considerando que as legislações mencionadas trazem a

alteração do tamanho de lote em até 10 vezes como uma mudança de implementação imediata, cujo impacto esperado para a qualidade e segurança seja baixo e considerando que a RDC 327/2019 permite a mesma criticidade para alterações qualitativas e quantitativas de excipientes, consideradas de maior risco para a performance do produto, a empresa entende que alterar o tamanho de lote durante o período de vigência da autorização sanitária (5 anos) não irá gerar impactos negativos para qualidade e segurança do produto.

Os documentos mencionados acima permitiram avaliar com excelência as características e a qualidade do produto que foram devidamente mantidas, bem como os pontos críticos do processo de fabricação e dos equipamentos apropriados para a produção dos lotes. Portanto, as condições necessárias foram devidamente estudadas garantindo o alto nível de segurança do produto e do processo, e por isso, a empresa entende que o aumento de até 10 vezes em relação ao tamanho do lote aprovado não compromete a qualidade dos produtos autorizados por essa Agência.

Por fim, requer que seja considerado o aumento de tamanho de lote para produtos de cannabis por meio do presente pedido de excepcionalidade, e aguarda por orientações quanto à submissão da documentação pertinente.

2. **Análise**

A análise desta Segunda-Diretoria ponderou todas as argumentações apresentadas pela empresa Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A e a manifestação técnica da Gerência-Geral de Medicamentos (GGMED), por meio da NOTA TÉCNICA Nº 67/2023/SEI/GMESP/GGMED/DIRE2/ANVISA (SEI 2477484), que expôs os seguintes pontos:

O tamanho de lote aprovado para os produtos da empresa foi de 10 kg e no ofício encaminhado foi solicitada autorização para aumentar os lotes para 50 kg (Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa 79,14mg/mL) e 80 kg (Canabidiol Mantecorp Farmasa 23,75mg/mL e Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa 160,32mg/mL).

A RDC nº 327/2019, que dispõe sobre a autorização sanitária de produtos de Cannabis, prevê no seu capítulo IV as alterações que podem ocorrer nas autorizações sanitárias, entretanto, o aumento de tamanho de lote não está no rol das alterações previstas, tanto daquelas que não necessitam de publicação no Diário Oficial da União, quanto daquelas que necessitam a devida publicação.

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 327, DE 9 DE DEZEMBRO DE 2019

Art. 46. As alterações no produto de Cannabis pós Autorização Sanitária de implementação imediata, após prévio protocolo na Anvisa, são as estabelecidas a seguir:

I - alteração de layout da rotulagem e embalagem;

II - alteração do local de fabricação do derivado vegetal ou fitofármaco;

III - alteração de local de uma ou mais etapas de fabricação do produto acabado;

IV - as relacionadas aos testes, limites de especificações e métodos analíticos do controle de qualidade do produto acabado;

V - prazo de validade e cuidados de conservação;

VI - excipientes; e

VII - suspensão de fabricação.

Parágrafo único. As alterações no produto de Cannabis pós Autorização sanitárias, protocoladas na Anvisa e previstas nos incisos de I a VI, não necessitam de publicação no Diário Oficial da União.

Art. 47. As alterações no produto de Cannabis pós Autorização Sanitária que devem aguardar autorização da Anvisa e requerem prévio protocolo são as definidas a seguir:

I - inclusão de nova apresentação comercial;

II - inclusão de novo acondicionamento da embalagem primária;

III - inclusão de concentração;

IV - cancelamento da Autorização Sanitária da apresentação; e

V - cancelamento da Autorização Sanitária do produto.

Parágrafo único. Todas as modificações pós Autorização Sanitárias previstas no caput deste artigo necessitam de publicação no DOU.

Já as normas que tratam sobre as alterações pós-registro de medicamentos específicos e fitoterápicos, RDC nº 76/2016 e RDC nº 708/2022, respectivamente, trazem a previsão de alteração de tamanho de lote.

RESOLUÇÃO DE DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 76, DE 02 DE MAIO DE 2016

Art. 5º A Anvisa concede, para os seguintes assuntos desta Resolução, autorização prévia para a implementação imediata, mediante protocolo de petição ou anotação no Histórico de Mudanças do Produto, conforme disposto nos termos dos capítulos específicos deste Regulamento.

VI. Inclusão de tamanho de lote em até 10 vezes;

RESOLUÇÃO DA DIRETORIA COLEGIADA - RDC Nº 708, DE 1º DE JULHO DE 2022

Art. 4º Será concedida autorização prévia para a implementação imediata, mediante protocolo de petição ou anotação no HMP, nos termos desta Resolução, das seguintes alterações:

VI - inclusão de tamanho de lote em até 10 (dez) vezes;

De acordo com as normas citadas, as alterações em até dez vezes o tamanho do lote registrado, como o pleito da empresa, são de implementação imediata, devendo ser comunicadas à Anvisa via Histórico de Mudança do Produto (HMP), comunicação anual que as empresas devem protocolar em seus processos de registro. A informação sobre o aumento de tamanho de lote em até dez vezes deve ser acompanhada dos quadros comparativos previstos nas normas, laudo analítico do produto acabado e protocolo de estudo de estabilidade do primeiro lote ou relatório de estudo de estabilidade referente a um lote.

Não existe HMP para produtos de Cannabis, de modo que a empresa não teria como agir de forma análoga à prevista para os medicamentos registrados, mas ela deve assegurar que a qualidade dos produtos se mantém.

Considera-se que mantidas as demais condições aprovadas, o aumento do tamanho de lote em até dez vezes não representa risco sanitário.

No processo de revisão da RDC nº 327/2019 foi identificada a necessidade de aprimoramento do texto referente às alterações pós autorização sanitária, de forma que a minuta da nova norma trará um aprofundamento maior em relação a esse tópico, incluindo alterações que não estão previstas na norma atual, como essa referente ao aumento do tamanho de lote, e a relação de documentos necessários para cada alteração.

A área técnica concluiu que não se opõe à concessão de excepcionalidade solicitada pela empresa, que deve ser orientada a manter registro de todas as alterações efetuadas e a realizar novo estudo de estabilidade com os lotes de tamanho maior.

Com isso, a partir do pleito da empresa, os tamanhos dos lotes seriam aumentados em 8 vezes para o produto Canabidiol Mantecorp Farmasa 23,75 mg/mL, e 5 vezes para o Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa 79,14 mg/mL e Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa 160,32 mg/mL, cujos estudos de estabilidade já estão em andamento considerando os lotes fabricados de acordo com os tamanhos propostos, conforme demonstrado abaixo:

Tamanhos de lote aprovados pela ANVISA

Produto (Solução gotas)	Tamanhos de lote aprovados
Canabidiol Mantecorp Farmasa 23,75mg/mL	10Kg 1000 unidades ¹ de 10 mL
Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa 79,14mg/mL	10Kg 333 unidades ¹ de 30 mL
Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa 160,32mg/mL	10Kg 1000 unidades ¹ de 10 mL

¹ Rendimento teórico

Tamanhos de lote propostos e status dos estudos de estabilidade

Produto (Solução gotas)	Tamanhos de lote propostos	Status dos estudos de estabilidade
Canabidiol Mantecorp Farmasa 23,75mg/mL	80Kg 8.000 unidades ¹ de 10 mL	Início: novembro/2022, portanto 6 meses em maio/2023
Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa 79,14mg/mL	50Kg 1.665 unidades ¹ de 30 mL	Início: junho/2022, portanto 12 meses em junho/2023
Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa 160,32mg/mL	50Kg 5.000 unidades ¹ de 10 mL	Início: julho/2022, portanto 12 meses em julho/2023

¹ Rendimento teórico

Dado que não se vislumbra risco sanitário da alteração pretendida, entendo cabível a solicitação de excepcionalidade para a empresa Cosmed Indústria de Cosméticos e Medicamentos S.A, desde que realizados os estudos de estabilidade com os novos lotes e mantidos todos os registros das alterações solicitadas para os produtos Canabidiol Mantecorp Farmasa 23,75mg/mL, Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa 79,14mg/mL e Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa 160,32mg/mL.

Por paralelismo com as legislações que tratam

sobre as alterações pós-registro de medicamentos específicos e fitoterápicos, que trazem a previsão de alteração de tamanho de lote, a alteração do tamanho de lote em até 10 vezes, conforme pretendido pela empresa Cosmed, poderá ser de implementação imediata. Todavia, na ausência do instituto do HMP para produto de cannabis, o que impediria a empresa a agir de forma análoga à prevista para os medicamentos registrados, ressalto a necessidade de a Cosmed assegurar a manutenção da qualidade dos produtos.

3. **Voto**

De todo o exposto, manifesto-me de forma **FAVORÁVEL** à solicitação de autorização excepcional para aumento de tamanho de lote dos produtos de Cannabis com autorização sanitária concedida: Canabidiol Mantecorp Farmasa 23,75mg/mL, Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa 79,14mg/mL e Extrato de Cannabis sativa Mantecorp Farmasa 160,32mg/mL.

É este o voto que encaminho para decisão final da Diretoria Colegiada da Anvisa, por meio de **Circuito Deliberativo**.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 22/08/2023, às 12:05, 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 **2540317** e o código CRC **137E333C**.

Referência: Processo nº 25351.922546/2023-69

SEI nº 2540317