

VOTO Nº 228/2024/SEI/DIRE2/ANVISA

Processo nº 25351.818937/2024-61

Expediente nº [1403226/24-5](#)

Analisa a solicitação de excepcionalidade para importação do medicamento Orkambi® (Lumacaftor 100mg + Ivacaftor 125mg), em virtude de divergências no prazo de validade entre o registro aprovado no Brasil e o lote importado.

Área responsável: QMED/GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

1. RELATÓRIO

Trata-se de solicitação de excepcionalidade de importação para aquisição de 14.784 comprimidos do medicamento Orkambi® (Lumacaftor 100mg + Ivacaftor 125mg), o quantitativo do medicamento é referente ao primeiro item da 2ª Parcela do Contrato Nº 49/2024 com o Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da Saúde, em atendimento à Coordenação de Planejamento e Articulação de Demandas Judiciais em Saúde- COPJUD/CGPJUD/DJUD/SE/MS. O Ministério da Saúde informa que iniciou o processo de importação da segunda parcela do referido contrato.

Em referência à importação do medicamento Orkambi®, foi emitida exigência pela ANVISA (PAFME), solicitando a adequação ao prazo de validade aprovado no Brasil, visto que o medicamento importado apresenta validade de 36 meses, conforme rotulagem estabelecida para o mercado europeu, enquanto a validade aprovada pela ANVISA no Brasil é de 24 meses.

O Ministério da Saúde solicitou que a ANVISA aplicasse as disposições das RDCs 262/2019 e 488/2021, que permitem a importação de medicamentos com especificações técnicas distintas em situações excepcionais, desde que a qualidade, segurança e eficácia sejam garantidas.

2. ANÁLISE

Para fundamentar e aclarar as questões quanto ao problema apresentado no relatório, é essencial começar pela importância terapêutica do medicamento. O Orkambi® (Lumacaftor 100mg + Ivacaftor 125mg), comprimido, é indicado para o tratamento da fibrose cística em doentes com 6 ou mais anos de idade que são homocigotos para a **mutação F508del** no gene regulador da condutância transmembranar da fibrose cística (CFTR).

A Fibrose Cística (FC), também conhecida como mucoviscidose ou "doença do beijo salgado", é uma doença genética autossômica recessiva que afeta principalmente a população de origem caucasiana. Ela ocorre devido a mutações no gene **CFTR** (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), responsável pela codificação de uma proteína que regula a passagem de íons, como o cloreto (Cl⁻), pelas membranas epiteliais. A disfunção dessa proteína leva ao desequilíbrio na condução de íons, causando uma série de sintomas relacionados à produção de muco espesso e ao acúmulo de sais no organismo.

A FC é considerada a doença hereditária letal mais comum em populações caucasianas. Suas manifestações clínicas variam em gravidade, dependendo dos diferentes genótipos associados e das condições ambientais que modulam a doença. Entre as principais características, o aumento da produção de muco espesso e viscoso nas vias respiratórias e no trato digestivo é marcante, levando ao acúmulo desse muco em órgãos como os pulmões, pâncreas e intestino.

A fibrose cística é causada por mutações no gene **CFTR** (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), responsável por codificar a proteína CFTR, que atua como um canal de cloreto na superfície das células epiteliais de vários órgãos, como pulmões, pâncreas e intestinos. A mutação mais comum associada à FC é a **F508del** (ou **p.Phe508del**), que pode ocorrer de forma homocigótica (em ambas as cópias do gene) ou heterocigótica (em uma cópia do gene).

A mutação **p.Phe508del** pertence à **classe II** das mutações de FC, que são caracterizadas por defeitos no processamento da proteína CFTR. Nessa classe, a proteína CFTR é

sintetizada, mas não é dobrada corretamente, o que impede sua adequada inserção na membrana celular, resultando em uma deficiência funcional do canal de cloreto. Essa falha na função do canal de cloreto causa uma série de disfunções no transporte de íons, levando ao acúmulo de muco espesso e viscoso nas vias respiratórias e outros órgãos.

Os indivíduos com a mutação **p.Phe508del** frequentemente apresentam o **fenótipo mais grave** da doença, manifestando sintomas como:

- a) Suor com alta concentração de cloreto, o que justifica o termo "doença do beijo salgado" (a alta concentração de sais no suor é uma característica diagnóstica);
- b) Comprometimento pulmonar, com infecções respiratórias recorrentes devido ao acúmulo de muco espesso nos pulmões, que prejudica a função respiratória;
- c) Disfunção pancreática, que afeta a digestão e absorção de nutrientes, levando à desnutrição e a problemas de crescimento;
- d) Outras complicações sistêmicas, como problemas hepáticos, intestinais e reprodutivos.

Por causa da gravidade dessa mutação, pacientes com **p.Phe508del** necessitam de cuidados rigorosos e tratamento contínuo para melhorar a função respiratória e a qualidade de vida, além de prevenir complicações relacionadas à doença. [\[1\]](#)

No Brasil, o Registro Brasileiro de Fibrose Cística (REBRAFC) contabiliza no relatório que fornece informações valiosas sobre a condição de indivíduos com fibrose cística no Brasil, abrangendo aspectos demográficos, diagnósticos e de tratamento. Até 31 de dezembro de 2021, o REBRAFC contava com 6.427 indivíduos registrados, dos quais 5.993 (93%) apresentavam dados de seguimento. [\[2\]](#) Embora esses dados sejam relevantes é provável que muitos outros pacientes permaneçam sem diagnóstico ou tratamento adequado, o que destaca a importância de ampliar a detecção e os cuidados com a doença no país.

Houve atualização do **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da Fibrose Cística**, uma iniciativa liderada pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Inovação e do Complexo Econômico-Industrial da Saúde (SECTICS). Essa atualização foi publicada pela Portaria SECTICS/MS nº 47, de 05 de setembro de 2023, que incorporou a terapia tripla com **elxacaftor/tezacaftor/ivacaftor** para o tratamento de pacientes com fibrose cística.

A inclusão dessa terapia tripla é um avanço significativo no tratamento da FC no Brasil, pois visa melhorar a função pulmonar e a qualidade de vida dos pacientes, reduzindo as complicações associadas à doença. A decisão de incorporar esse tratamento foi baseada em evidências científicas que demonstram sua eficácia para corrigir os defeitos causados pela mutação F508del, o que oferece novas esperanças para uma população que enfrenta desafios graves e limitantes devido à fibrose cística. [\[3\]](#)

Conforme relatado, o medicamento Orkambi® (Lumacaftor 100mg + Ivacaftor 125mg) é registrado na Anvisa pela empresa Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda, CNPJ 21.798.065/0001-02, conforme segue:

1	Nome do Produto	Princípio Ativo ou Descrição do Medicamento Notificado	Tipo de Regularização	Número da Regularização	Empresa Detentora da Regularização	Situação da Regularização	Vencimento da Regularização
2	ORKAMBI	IVACAFOTOR, LUMACAFOTOR	REGISTRADO	138230001	VERTEX FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA. - 21.798.065/0001-02	Ativo	07/2028
3	ORKAMBI	IVACAFOTOR, LUMACAFOTOR	REGISTRADO	138230001	VERTEX FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA. - 21.798.065/0001-02	Ativo	07/2028
4	ORKAMBI	LUMACAFOTOR, IVACAFOTOR	REGISTRADO	138230004	VERTEX FARMACEUTICA DO BRASIL LTDA. - 21.798.065/0001-02	Ativo	10/2031

[\[4\]](#)

Neste processo, a Multicare Pharmaceuticals Ltda. e a Vertex Farmacêutica do Brasil Ltda argumentaram que o medicamento em questão é destinado ao tratamento de uma doença rara, devido à natureza dessa condição e à demanda limitada, a Vertex adota uma abordagem personalizada para atender às necessidades dos pacientes, sendo necessário manter estoques centralizados no exterior. Além disso, a empresa disse que conta com uma rede global de distribuidores locais qualificados para garantir a oferta do medicamento de forma

eficiente e segura, assegurando que ele esteja disponível quando necessário para cada paciente. O processo de compra realizado pelo Ministério da Saúde (MS) foi atendido com o medicamento rotulado para o mercado europeu, que apresenta diferenças em relação ao prazo de validade, conforme os requisitos regulatórios específicos desse mercado. Alegam que a importação resultante desse contrato não tem fins comerciais, sendo destinada exclusivamente ao cumprimento de ordens judiciais.

Registra-se que de acordo com o item 1.1 do Capítulo XV da RDC 81/2008, combinado com a RDC 488/2021, que substitui o Capítulo IX da RDC 81/2008, é permitida a importação de medicamentos em embalagens com idioma estrangeiro, especialmente quando a importação é feita sem fins comerciais e atende a necessidades específicas, como as demandas judiciais. Essa flexibilização visa garantir o acesso ao medicamento para os pacientes que necessitam, mesmo que os produtos não estejam rotulados em português, desde que a segurança e eficácia sejam mantidas.

No processo de importação, em resposta à exigência do Posto de Anuência de Importação de Medicamentos (PAFME) da Anvisa, a empresa explicou que o medicamento é rotulado com um prazo de validade de 36 meses em conformidade com os estudos de estabilidade realizados para a zona de comercialização europeia. No entanto, ressaltou que, independentemente do local de fabricação, os processos de produção são os mesmos em todos os mercados. Para o Brasil, o lote M004887A do medicamento estará de acordo com o prazo de validade de 24 meses, conforme o registro aprovado pela Anvisa.

A empresa também complementou que o medicamento segue o mesmo método de fabricação, mantendo as especificações qualitativas e quantitativas conforme a aprovação do registro. O produto a ser importado terá o mesmo princípio ativo, concentração e forma farmacêutica que o registrado pela Anvisa. Além disso, as empresas esclareceram que, devido à logística complexa e à natureza rara da doença para a qual o medicamento é indicado, o estoque é gerido globalmente. O fornecimento é organizado para atender a demandas específicas dos pacientes, garantindo a disponibilidade do medicamento de maneira eficiente.

A requerente ainda esclarece que:

- A Vertex apenas possui Orkambi® disponível para fornecimento imediato em embalagem internacional, sendo esse o motivo do pedido de excepcionalidade do MS.
- O medicamento disponível para atender a demanda do MS é o originalmente rotulado para o mercado europeu, que indica 36 meses de prazo de validade.
- A embalagem e a bula, de todo modo, possuem informações em português, o que permite esclarecimento sobre o produto por parte dos pacientes brasileiros (anexo 1 ao final do documento).
- O medicamento esteja rotulado com a indicação de 36 meses de validade - devido ao estudo de estabilidade relacionado à zona de comercialização do produto (Europa) - o Lote M004887A será fornecido dentro do prazo de validade de 24 meses, conforme aprovado pela Anvisa.

Acrescentou também que o Ministério da Saúde não está solicitando a extensão do prazo de validade, mas apenas a autorização da Anvisa para importar o medicamento na embalagem internacional, bem como dentro do prazo de validade aprovado no registro. Como o medicamento se destina ao fornecimento e consumo imediatos por pacientes específicos, não haveria risco envolvido. Por último, mas não menos importante, a Vertex proativamente levou essa questão da embalagem internacional à atenção da Anvisa por meio de uma audiência virtual realizada em 07/03/2024 (Parlatório 57740), quando apresentou à DIRE2, GGMED e CBRES o seguinte cenário:

- Devido à baixa, aleatória e urgente demanda decorrente de ordens judiciais, o Orkambi® (medicamento não incorporado ao SUS) apenas possui embalagem internacional.
- Historicamente, a Vertex fornece Orkambi® em embalagem internacional para atender ordens judiciais.
- Como este medicamento não está incorporado ao SUS, a Vertex entende que os entes federativos podem requerer exceções para importar o produto em embalagem internacional, visando atender às ordens judiciais.
- A longo prazo, a expectativa é que o Medicamento seja substituído pelo Trikafta®, medicamento incorporado ao SUS.

No caso concreto da importação do lote M004887A, a embalagem e a bula possuem informações em português.

Ao avaliar o pleito a Gerência de Avaliação de Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED) da Gerência Geral de Medicamentos (GGMED) emitiu a Nota Técnica nº 29/2024/SEI/GQMED/GGMED/DIRE2/ANVISA. A GQMED, destacou que, embora os estudos apresentados durante o registro do medicamento tenham garantido um prazo de validade de 24 meses, surgem preocupações em relação à extensão desse período para 36 meses, considerando as condições brasileiras. A principal questão levantada é que, apesar do medicamento ser fabricado com os mesmos processos e especificações utilizados nos estudos realizados na Europa, a ausência de estudos específicos de estabilidade em condições climáticas brasileiras para um período de 36 meses pode representar um risco potencial.

O Brasil possui variações climáticas e de armazenamento que podem diferir significativamente daqueles presentes na Europa, o que pode influenciar a manutenção da integridade do medicamento. Sem dados que comprovem a estabilidade e eficácia do produto por 36 meses nessas condições, existe a possibilidade de comprometimento de sua qualidade, segurança e eficácia.

Por essa razão, a GQMED considera prudente limitar o prazo de validade a 24 meses, conforme aprovado pela Anvisa, como forma de mitigar os riscos. Além disso, a área técnica entende que o reproprocessamento do medicamento importado seria necessário para adequá-lo ao prazo de validade aprovado, de modo a garantir que ele seja utilizado dentro do período em que há comprovação de estabilidade, qualidade, segurança e eficácia para os pacientes brasileiros.

Compreendo a sensibilidade do caso, especialmente por envolver uma demanda judicial para garantir o acesso ao medicamento para um paciente com fibrose cística, uma condição crônica e grave, nesse contexto, o impacto direto na saúde e na qualidade de vida do paciente torna a situação ainda mais urgente.

Embora a justificativa da empresa de não fornecer o medicamento nas condições de validade registradas na Anvisa não seja aceitável — uma vez que o titular do registro deve cumprir rigorosamente as normas regulatórias estabelecidas — o foco da minha avaliação se concentra na proteção da vida do paciente.

Acredito ser crucial assegurar que o paciente tenha acesso ao tratamento de maneira segura e eficaz, conforme os parâmetros aprovados pela Anvisa. A validade de 24 meses registrada para o medicamento deve ser seguida para garantir a qualidade, segurança e eficácia do tratamento, especialmente considerando as condições ambientais e de armazenamento no Brasil, que podem influenciar diretamente na estabilidade do produto.

É essencial que todos os envolvidos no processo, especialmente a empresa responsável e as autoridades, estejam cientes de que o prazo de validade aprovado pela Anvisa para esse medicamento é de 24 meses. Essa informação deve ser devidamente comunicada, evitando equívocos ou interpretações que possam comprometer a qualidade e a segurança do tratamento fornecido ao paciente.

Pondero que direcionar o reproprocessamento do quantitativo importado, como sugerido pela GQMED, pode ser uma medida desproporcional e arriscada. O reproprocessamento pode introduzir atrasos ou até mesmo criar riscos adicionais, o que seria contrário ao interesse do paciente, que necessita de acesso imediato e contínuo ao medicamento.

Considero que reproprocessamento de um lote de produto deve ser uma medida rara e cuidadosamente avaliada. Ainda que o reproprocessamento seja aceitável quando um lote não atende às especificações predefinidas, pondero ser reintroduzido em uma etapa anterior do processo de fabricação validado, mas sempre com o objetivo de garantir que o produto acabado atenda plenamente às exigências de qualidade.

No caso específico, que envolve o medicamento para fibrose cística, entendo não ser prudente indicar o reproprocessamento. O medicamento já foi liberado pela fabricante, o que significa que o controle direto da qualidade e integridade do produto já pode não estar mais sob a supervisão direta da empresa. Aponto que produtos que podem ser retornados do mercado exigem cuidados ainda mais especiais, já que, uma vez fora do controle do fabricante, a manutenção das condições adequadas de armazenamento, transporte e manuseio pode ter sido comprometida.

Além disso, considero que o reproprocessamento de um medicamento já liberado para o mercado pode introduzir ainda mais incertezas sobre sua estabilidade e eficácia, algo que é especialmente crítico para pacientes com condições graves como a fibrose cística. O foco deve ser garantir a segurança e a qualidade do medicamento para o paciente, e o reproprocessamento de lotes que já saíram da fábrica pode aumentar o risco, em vez de mitigá-lo.

Um ponto importante a considerar a longo prazo é a expectativa de que o medicamento atual para fibrose cística (FC) seja eventualmente substituído pela combinação de elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor, que foi recentemente

incorporado ao Sistema Único de Saúde (SUS), conforme as diretrizes do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) atualizado para a doença.

O que representa um avanço significativo no tratamento da fibrose cística, especialmente para pacientes com a mutação F508del no gene CFTR, que é a mutação mais comum e grave. A combinação desses três moduladores da proteína CFTR oferece uma melhora substancial na função pulmonar e na qualidade de vida dos pacientes, tratando de forma mais eficaz os sintomas da FC e reduzindo a progressão da doença.

Dito isso, retorno ao tema em discussão e saliento, que mesmo em situações de demanda judicial, a empresa detentora do registro tem a responsabilidade inalienável de zelar pela segurança do paciente e garantir o uso racional do medicamento. Essa responsabilidade não deve ser comprometida, independentemente das circunstâncias que exigem a disponibilização do produto.

A empresa é responsável não apenas por cumprir a legislação vigente, mas também por atuar eticamente, priorizando a saúde e o bem-estar dos pacientes. Isso inclui assegurar que os medicamentos sejam utilizados dentro dos parâmetros de segurança estabelecidos.

A manutenção de padrões elevados de qualidade e segurança deve ser uma prioridade contínua para a empresa, para garantir que todos os produtos atendam às especificações regulatórias e de segurança.

Contudo, no cenário de urgência, onde o paciente com fibrose cística precisou recorrer à justiça para garantir o acesso ao medicamento, é fundamental adotar uma abordagem que atenda às suas necessidades imediatas sem comprometer sua segurança. Embora o medicamento esteja rotulado com uma validade de 36 meses, a medida mais proporcional e centrada no bem-estar do paciente seria liberar o medicamento com uma orientação clara de que, para o contexto brasileiro e de acordo com as normas da Anvisa, a validade real é de 24 meses.

Esta solução equilibra a necessidade urgente de garantir que o paciente receba o tratamento vital, respeitando os princípios regulatórios e de segurança sanitária. Ao mesmo tempo, garante que todas as partes envolvidas — paciente, profissionais de saúde e autoridades responsáveis — estejam cientes das especificações de validade, minimizando o risco de uso de um medicamento com estabilidade potencialmente comprometida após os 24 meses.

Portanto, essa abordagem preserva a integridade do tratamento, assegurando que o medicamento seja utilizado dentro do período seguro, ao mesmo tempo que responde à urgência judicial de maneira eficaz, focando na saúde e na qualidade de vida do paciente.

3. **VOTO**

Por todo exposto, considerando que o princípio da manutenção da vida deve prevalecer, e que as decisões devem garantir que o paciente receba o medicamento de forma imediata, porém dentro dos padrões de segurança estabelecidos, mitigando qualquer risco adicional à saúde. O que reforça a necessidade de equilibrar a urgência do tratamento com o cumprimento das regulamentações sanitárias, para que o paciente receba o benefício clínico sem comprometer sua segurança, VOTO FAVORÁVEL à solicitação de excepcionalidade de importação para aquisição de 14.784 comprimidos do medicamento Orkambi® (Lumacaftor 100mg + Ivacaftor 125mg), lote Lote M004887A, para fins de atender o Departamento de Logística em Saúde (DLOG) do Ministério da Saúde, destinado ao cumprimento de demandas judiciais.

Para garantir a segurança do paciente e minimizar os riscos associados ao medicamento com validade rotulada de 36 meses, a empresa deve implementar medidas rigorosas para assegurar que a situação seja tratada de forma transparente e responsável. Para tanto, a empresa, minimamente, deve:

Comunicação ao Ministério da Saúde:

A empresa deve informar formalmente ao Ministério da Saúde sobre a discrepância entre a validade rotulada de 36 meses e a validade real de 24 meses do lote M004887A do medicamento. Esse comunicado deve ser claro e acessível.

Instrução ao Paciente ou Cuidador:

É essencial que o paciente ou o cuidador recebam orientações claras sobre a validade do medicamento. Deve ficar explícito que o medicamento não possui o prazo de validade de 36 meses, mas sim de 24 meses, conforme registrado na Anvisa.

Implementação de um Plano de Monitoramento:

A empresa deve desenvolver e implementar um plano de monitoramento para identificar e registrar quaisquer efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento com o prazo de

validade rotulado diferente do aprovado.

Suporte Técnico para Profissionais de Saúde e Pacientes:

A empresa deve garantir que haja suporte técnico disponível para responder a dúvidas de profissionais de saúde e pacientes ajudando a entender o medicamento, suas indicações e suas limitações, promovendo assim um uso mais informado e seguro.

Medidas para Segurança do Paciente:

É imperativo que a empresa adote todas as medidas necessárias para garantir a segurança do paciente.

Condições de Armazenamento e Manuseio:

A empresa deve garantir que o medicamento seja armazenado e manuseado de acordo com as especificações que preservem sua qualidade e eficácia. Isso é particularmente importante quando há diferenças nas condições climáticas e de armazenamento entre os locais de fabricação e o Brasil.

Comunicação Clara e Transparente:

É fundamental que a empresa mantenha uma comunicação clara com todas as partes envolvidas, incluindo pacientes, profissionais de saúde e órgãos reguladores. Informar sobre a validade real do medicamento e quaisquer limitações associadas ao seu uso é essencial para promover um uso seguro e racional.

Sendo este o voto que submeto a apreciação pela Diretoria Colegiada.

Por fim solicito a inclusão em Circuito Deliberativo.

-
- [1] <https://www.geneticanapratica.ufscar.br/temas/fibrose-cistica>
[2] http://www.gbefc.org.br/ckfinder/userfiles/files/Rebrafc_2021_REV_fev24.pdf
[3] https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2024/RRPCDTdeFibroseCstica_Final.pdf
[4] <https://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=Orkambi>



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 18/10/2024, às 17:49, 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 **3227678** e o código CRC **54D708F8**.

Referência: Processo nº
25351.818937/2024-61

SEI nº 3227678