

**VOTO Nº 50/2022/SEI/DIRE2/ANVISA**

Processo nº 25351.904246/2022-17

Expediente nº **0721160/22-1**

Analisa a solicitação de pedido de excepcionalidade para implementação de bula e rotulagem

Área responsável: GQMED/GGMED

Relator: Meiruze Sousa Freitas

## 1. **Relatório**

Trata-se de pedido de excepcionalidade protocolado pela empresa Bayer S.A., CNPJ 18.459.628/0001-15, para implementação de alteração de texto da embalagem secundária e bula para as quantidades limitadas e pré-definidas de 96 unidades do produto Vitrakvi (larotrectinibe), forma farmacêutica cápsulas, após prazo para implementação de aprovação de pós registro.

Vitrakvi (larotrectinibe) é um medicamento sintético destinado a tratamento de doença rara, indicado para o tratamento de pacientes adultos e pediátricos com tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos que apresentam fusão do gene NTRK. Apresenta-se na forma de cápsula dura (objeto deste pleito) e também pode ser encontrado na forma de solução oral. O registro inicial foi aprovado pela ANVISA em 01/07/2019, mediante anuência de Termo de Compromisso.

Considerando reunião de pré-submissão realizada com a Anvisa, e documentos apresentados para registro do referido produto, foi concedida a seguinte condição de armazenamento para as cápsulas, na ocasião: *"O medicamento deve ser mantido em local fresco e seco, longe de fontes de calor e não deve ser refrigerado."*

Em 02/04/2020 foi submetida, sob expediente nº 0991862/20-1, a petição referente a mudança nos cuidados de conservação do medicamento, a qual foi aprovada em 21/12/2020. Sendo assim, o prazo para implementação desta mudança na bula e rotulagem seria 19/06/2021 (180 dias após aprovação), conforme art. 71 da RDC 73/2016. A mudança solicitou a seguinte alteração: *"O medicamento deve ser mantido em local fresco e seco, longes de fontes de calor e não deve ser refrigerado"* para *"Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C)."*

Adicionalmente, foi submetida Notificação de alteração de texto de bula em 20/07/2021 sob expediente nº 2819856/21-7, referente a atualização das apresentações comercializadas indicadas na bula, removendo as informações da apresentação de cápsulas duras de 25 mg, uma vez que esta não se encontra comercializada no momento, conforme notificação de descontinuação temporária de importação submetida em 24/06/2021 sob expediente nº 2445382/21-0.

O medicamento em tela não possui alternativas terapêuticas no mercado

brasileiro para a mesma indicação aprovada referente ao tratamento de tumores sólidos localmente avançados ou metastáticos que apresentam fusão do gene NTRK. Trata-se de um produto distribuído globalmente, com volume pequeno de venda.

O pedido de excepcionalidade em questão refere-se à possibilidade de utilização do material de embalagem antigo para a próxima produção. Informa-se ainda que desde 19/06/2021 (data para implementação da mudança, conforme RDC 73/2016) até hoje, não houve produção com material de embalagem anterior.

A empresa ainda alega que o tempo para disponibilização de material de embalagem aumentou e houve um equívoco interno, o que gerou atraso para a implementação das novas artes. Como paralelamente o site fabricante global implementou um novo container para transporte GTC box, ao invés do Envirotainer usado previamente, houve um equívoco na data de implementação da nova rotulagem e a arte não foi implementada até o momento.

## 2. **Análise**

O medicamento Vitrakvi (larotrectinibe), forma farmacêutica cápsula dura, concentrações de 25mg e 100 mg, teve registro concedido pela Resolução RE nº 1.739, de 27 de junho de 2019, publicada em Diário Oficial da União nº 124, em 1 de julho de 2019. A concessão desse registro ocorreu pela rito especial de doenças raras previsto pela RDC nº 205/2017, mediante protocolo de Aditamento de Termo de Compromisso, expediente nº 0568119/19-7, em resposta ao Ofício nº 056598819-4. Dentre as pendências anuídas pela área técnica para serem apresentadas no pós registro, encontravam-se:

*Bula e Rotulagem (aspectos relacionados à tecnologia farmacêutica): inclusão de informação sobre faixa de temperatura de conservação conforme estudo de estabilidade, para atendimento do disposto nos itens 5 das Informações ao Paciente e 7 das Informações Técnicas aos Profissionais de Saúde, Anexo I da RDC nº 47/09 e Art. 5º, Seção I, Capítulo II da RDC nº 71/09 ("Art. 5º Os rótulos das embalagens secundárias de medicamentos devem conter as seguintes informações: (...) X – os cuidados de conservação, indicando a faixa de temperatura e condições de armazenamento, conforme estudo de estabilidade do medicamento.").*

*Estabilidade do medicamento: apresentação de resultados atualizados dos estudos, referentes aos lotes de validação, conduzidos nas condições da zona climática IVB.*

Para ambos os casos, o cronograma previa o cumprimento em ato único a ser protocolado em outubro/2020.

Consta ainda no Parecer de aprovação do registro que foram submetidos os estudos de estabilidade dos mesmos lotes, cujos dossiês de produção e controle de qualidade foram apresentados, conduzidos a 40°C/75% UR (acelerado) e 30°C/65% UR (longa duração), que demonstram que o produto é estável a 30°C/65% UR por 12 meses. Os estudos de estabilidade conduzidos nas condições de temperatura/umidade relativa da zona climática IV B - 40°C/75% UR (acelerado) e 30°C/75% UR (longa duração), encontravam-se em andamento, tendo sido apresentados somente resultados preliminares (referentes aos tempos de até três ou seis meses), devendo os resultados atualizados serem apresentados em cumprimento a Termo de Compromisso, conforme acordado com a Agência e com base no disposto no parágrafo 3º do Art. 14 e Art. 15 da RDC 205/17.

Em 06/10/2020, a empresa protocolou o assunto 11341 - ADITAMENTO - Cumprimento de Termo de Compromisso para Doenças Raras (Qualidade), expediente nº 3437766/20-2, cuja avaliação já foi iniciada pela Gerência de Avaliação da Qualidade de Medicamentos Sintéticos (GQMED), com emissão da Notificação de Exigência nº 3621512/21-1 em 13/09/2021, cumprida pela empresa em 18/01/2022.

Em 02/04/2020, a Bayer S.A. protocolou o código de assunto 11110 - RDC 73/2016 - NOVO - Mudança dos cuidados de conservação do medicamento, expediente 0991862/20-1, aprovado pela Resolução RE nº 5.243, de 17 de dezembro de 2020, e publicado em DOU nº 243, em 21 de dezembro de 2020. Deferiu-se a alteração de *O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO EM LOCAL FRESCO E SECO, LONGE DE FONTES DE CALOR E NÃO DEVE SER REFRIGERADO* para *CONSERVAR EM TEMPERATURA AMBIENTE (AMBIENTE COM TEMPERATURA ENTRE 15 E 30°C)*. O prazo de implementação dessa mudança foi de 180 dias, conforme previsto pelo § 1º art. 7º da Resolução de pós registros RDC nº 73/2016. Complementarmente, a empresa protocolou em 21/12/2021 o assunto 10295 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de alteração de rotulagem, expediente nº 8426240/21-1, informando a alteração da rotulagem da embalagem secundária em atendimento à mudança de cuidados de conservação aprovada.

Em 24/06/2021, o detentor de registro protocolou o assunto 10528 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de descontinuação temporária de fabricação ou importação, expediente nº 2445382/21-0, com anuência em 05/07/2021, informando a descontinuação temporária do medicamento Vitrakvi em sua apresentação de cápsulas duras de 25 mg devido à baixa demanda desta apresentação específica no momento. Complementarmente, a empresa protocolou em 20/07/2021 o assunto 10451 - MEDICAMENTO NOVO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12, expediente nº 2819856/21-7, informando que mediante à descontinuação reportada, removeria as informações da apresentação de cápsulas duras de 25 mg no texto de bula do medicamento Vitrakvi.

Importante destacar que consta no Histórico de Mudança do Produto protocolado em 31/07/2020, expediente 2517449/20-5, a lista de lotes importados para as duas concentrações registradas. Já no último Histórico protocolado em 27/07/2021, expediente nº 2924866/21-3, reporta-se a não importação do medicamento em comento na concentração de 25 mg, mas tão somente a importação da concentração de 100 mg.

### 3. **Voto**

Por todo exposto, considerando que:

- o medicamento Vitrakvi é destinado ao tratamento de doença rara,
- a excepcionalidade pleiteada é limitada e pré-definida a 96 unidades,
- o cuidado de conservação anteriormente aprovado para o produto é contemplado na recomendação de conservar em temperatura ambiente e que alteração de texto de bula se deu pelo instrumento de notificação;
- o produto é distribuído globalmente, com volume pequeno de venda; e
- a manifestação FAVORÁVEL da área técnica competente, a GQMED e GGMed, voto pela Aprovação ao pedido de excepcionalidade protocolado pela Bayer S.A., em uma perspectiva de benefício risco.

Reforço que o aditamento de cumprimento a Termo de Compromisso (TC), expediente nº 3437766/20-2, ainda se encontra em avaliação na Agência, havendo documentos relacionados ao estudo de estabilidade do produto. A identificação de que os estudos de estabilidade concluídos não permitem os cuidados de conservação aprovados para o medicamento Vitrakvi, a área técnica procederá à não anuência do TC e ao cancelamento da petição de registro.



Documento assinado eletronicamente por **Meiruze Sousa Freitas, Diretora**, em 08/03/2022, às 19:39, 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](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 **1792943** e o código CRC **FF17090A**.