

VOTO Nº 28/DIRE1/ANVISA/2019/SEI/DIRE1/ANVISA

Processo nº 25351.328191/2012-64

Proposta de Resolução de Diretoria Colegiada que estabelece os critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências
Área: Gerência-Geral de Medicamentos – GGMed/DIRE2

Área responsável: GGMed/DIRE2

Agenda Regulatória 2017/2020: Tema nº 7.9 -Metodologias de controle de qualidade, segurança e eficácia de medicamentos

Relator: William Dib

RELATÓRIO

Trata-se de proposta de Resolução da Diretoria Colegiada - RDC apresentada pela Gerência Geral de Medicamentos, GGMed, que estabelece os critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos (IFA) e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências.

O processo administrativo referente a esta temática foi deflagrado no ano de 2012 com a instituição de grupo de trabalho para a discussão do guia para a realização do estudo de estabilidade. O processo de discussão foi longo e esforços foram demandados até que se atingisse uma harmonização de entendimentos.

A revisão desta Resolução emergiu no contexto da necessidade de atualização da regulamentação referente a condução dos estudos de estabilidade que atualmente encontra-se contemplada na Resolução RE Nº 01/2005. A referida RE possui requisitos que geram subjetivismo e indefinição quanto aos aspectos referentes a condução dos estudos de estabilidade, fato que contribui para a ineficiência regulatória.

Cumpram-se destacar ainda a necessidade de harmonização e alinhamento da referida regulamentação frente ao guia do ICH Q1, visto o compromisso estabelecido por esta Agência com os padrões de qualidade, segurança e eficácia de nível mundial mediados pelo Conselho Internacional sobre Harmonização de Requisitos Técnicos em Produtos Farmacêuticos para Uso Humano.

ANÁLISE

Os estudos de estabilidade são necessários para o estabelecimento do prazo de validade de medicamentos e insumos farmacêuticos ativos e para a comprovação de que estes mantêm suas características de qualidade e segurança ao longo deste período. Sem os estudos de estabilidade não há garantias de que a qualidade que o medicamento apresentava ao sair da linha de produção será mantida até o momento de sua administração. Por este motivo, os estudos de estabilidade são essenciais e de imenso impacto na garantia da qualidade e segurança de medicamentos e insumos farmacêuticos ativos (IFA).

Estudos de estabilidade de longa duração levam 2 anos ou mais para serem concluídos, e estudos acelerados, cerca de 6 meses. Há grande investimento da empresa solicitante ou detentora do registro na realização desses estudos. Por isso, é importante que seja possível prever, de forma robusta o que é necessário para a realização deste estudo.

A proposta aqui apresentada agrega maior clareza e previsibilidade na regulamentação sanitária brasileira sobre como realizar estudos de estabilidade em IFA e medicamentos, ao passo que, atualiza os requisitos de estabilidade aos avanços científicos mundiais. Busca, portanto, contemplar a harmonização dos requisitos de estabilidade do Brasil com os guias ICH Q1, respeitadas as condições de temperatura e umidade inerentes ao país.

Ao longo do processo de revisão deste regulamento foram recebidas diversas contribuições do setor farmacêutico, cidadãos e entidades internacionais. Ao todo foram contabilizadas 950 contribuições, sendo 96,4% consideradas válidas. Deste total de contribuições válidas, 23% foram aceitas e 26% parcialmente aceitas. Ainda foram realizadas duas audiências públicas que contaram com grande representatividade do setor interessado.

A seguir, pontuo as principais mudanças no texto feitas após a finalização da consolidação das contribuições recebidas:

1. Inclusão de artigo que altera a Instrução Normativa nº 02/2009 e alinha o conceito de lote piloto aos moldes do previsto no Guia do ICH, no qual não se condiciona a fabricação deste lote ao mesmo local onde é fabricado o lote comercial;
2. Mudança significativa dos lotes requisitados para estabilidade em registro conforme artigos 92 e 93 da nova proposta. De acordo com a nova proposta, quando forem apresentados estudos de Estabilidade de 3(três) lotes, será permitido que 1 (um) desses lotes possua tamanho inferior à escala piloto, desde que seja representativo das etapas críticas de processo produtivo e formulação. Bem como, quando forem apresentados estudos de estabilidade de lote em tamanho inferior ao tamanho industrial proposto, eles devem estar acompanhados do protocolo de Estudo de Estabilidade de quantidade correspondente de lotes em tamanho industrial;
3. Mudança no entendimento do art 6º permitindo a possibilidade da apresentação de protocolo de estudos de estabilidade de longa duração com resultados de no mínimo 6 meses, acompanhados de Estudos de Estabilidade acelerados concluídos para petições de registro de medicamentos com IFA já registrado no país, de pós-registro de medicamento, bem como para registro de novas concentrações e novas formas farmacêuticas de IFA já existentes no Brasil, e para mudanças pós-regularização de IFA;
4. Mudanças na seção que se refere à avaliação dos estudos de estabilidade, com a exclusão da avaliação estatística obrigatória permitindo o alinhamento total com o guia ICH Q1E;
5. Exclusão de itens que mencionavam estabilidade de acompanhamento e outros pontos já previstos na RDC 301/2019 ou em suas Instruções Normativas, ou ainda de itens que já faziam

parte do roteiro de inspeções de boas práticas de fabricação;

6. Mudança nos requisitos quanto a embalagem no estudo de estabilidade de medicamentos, reforçando a necessidade de que este seja conduzido na embalagem de comercialização conforme previsto no guia ICH Q1A;

7. Passam a ser opcionais os testes específicos a serem realizados durante o estudo de estudo de estabilidade, tais como a quantificação de antimicrobianos e antioxidantes, entre outros. Neste sentido, caberá ao detentor do registro a definição dos atributos críticos da qualidade e, conseqüentemente, os testes que devem ser realizados durante o estudo de estabilidade e sua frequência.

Quanto aos prazos propostos para a vigência da referida Resolução e transição, entendo que estes são coerentes e factíveis a realidade das petições de registro e pós registro. Estes prazos permitem tempo suficiente de adequação às novas disposições, sem que haja prejuízo dos projetos que já estão em andamento, pois a referida minuta não inclui testes adicionais obrigatórios nos estudos de estabilidade que não eram previstos pela RE n.01/2005.

Reforço que esta proposta de RDC está alinhada as recomendações exaradas pela Procuradoria Federal Junto a Anvisa através do Parecer n. 00118/2019/CCONS/PFANVISA/PGF/AGU que opinou favoravelmente ao seu prosseguimento.

Informo, adicionalmente que concomitante a esta minuta de RDC, haverá a publicação de um Guia de estabilidade que estará aberto ao recebimento de contribuições pelo período de 6 meses, item 2.5.1 desta pauta. Ressalto que a publicação do Guia em conjunto com a RDC visa assegurar a correta compreensão e aplicação da resolução e **agrega caráter apenas recomendatório e não-vinculante.**

CONCLUSÃO

Entendo que a proposta de RDC apresentada pela Gerência Geral de Medicamentos contribui para a melhor avaliação da qualidade e segurança dos medicamentos e IFA, bem como, encontra-se devidamente alinhada com o marco regulatório de outras autoridades sanitárias, projetando a Anvisa não somente no cenário nacional, como internacional, mediante o fortalecimento de suas capacidades regulatórias inerentes as melhores práticas regulatórias executadas pelas diferentes Autoridades Sanitárias.

Agradeço, ainda, o empenho de toda a equipe técnica da GGMED, e dos servidores que participaram ativamente deste processo, sem os quais não seria possível esta construção.

VOTO

Pelo disposto, voto pela aprovação da Proposta de Resolução de Diretoria Colegiada que estabelece os critérios para a Realização de Estudos de Estabilidade de insumos farmacêuticos ativos e medicamentos, exceto biológicos, e dá outras providências, processo n. 25351.328191/2012-64.

William Dib

Diretor Anvisa



Documento assinado eletronicamente por **William Dib, Diretor**, em 05/11/2019, às 17:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015 http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_Ato2015-2018/2015/Decreto/D8539.htm.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site <https://sei.anvisa.gov.br/autenticidade>, informando o código verificador **0800167** e o código CRC **27179E07**.